

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N° 210

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

R. ANDUZE-ACHER

Ancien Interne des Hôpitaux d'Alger

L'UROBILINURIE

SON ORIGINE - SA VALEUR CLINIQUE

Président : M. F. WIDAL, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27 - RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE - 27

PARIS 1920

210

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

R. ANDUZE-ACHER

Ancien Interne des Hôpitaux d'Alger

L'UROBILINURIE

SON ORIGINE - SA VALEUR CLINIQUE



Président : M. F. WIDAL, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27 — RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE — 27

PARIS 1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHEL
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	N.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Docteur BRULÉ

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Professeur ALEZAIS

Directeur de l'Ecole de Médecine de Marseille

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur F. WIDAL

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'Hôpital Cochin

A MES JUGES

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE D'ALGER

L'UROBILINURIE

SON ORIGINE — SA VALEUR CLINIQUE

INTRODUCTION

A la suite des nombreux travaux faits ces dernières années sur les ictères, et des données nouvelles qui en ont découlé la question de l'origine et de la valeur clinique de l'urobilinurie telle qu'elle était connue anciennement, s'est trouvée tout à coup en opposition formelle avec les faits.

A la suite de M. M. Brulé, nous avons donc entrepris de montrer comment on pouvait actuellement, à la lumière des travaux de cet auteur, concevoir l'origine de l'urobiline et quelle valeur il fallait attribuer à sa présence dans les urines.

Nous avons volontairement écourté certains passages de nature chimique, de recherches, de propriétés, qui avaient été fort bien traités dans la thèse de L. Lemaire et auxquels il ne s'était ajouté aucun fait nouveau, pour nous étendre plus longuement sur la

critique des conceptions antérieures, et l'exposé de la conception de M. Brulé que nous avons adoptée.

Nous avons, dans le service de M. le professeur Widal à l'hôpital Cochin, pu quotidiennement contrôler l'exactitude des faits que nous avons exposés et des théories que nous avons émises, par la recherche de l'urobiline dans les urines de la plupart des malades. Nous y avons pratiqué aussi concurremment la recherche des sels biliaires.

Ce sont les résultats, avant tout des travaux de M. Brulé, ensuite de nos observations personnelles que l'on trouvera exposés dans ce travail.

PREMIÈRE PARTIE

L'UROBILINE

CHAPITRE PREMIER

Historique

Découverte par Jaffé en 1868, l'urobiline resta ignorée en France jusqu'en 1876 époque à laquelle les travaux du professeur Hayem en répandirent la notion dans la littérature médicale française.

Les seuls pigments de l'urine connus alors n'étaient basés sur aucune analyse chimique précise et l'on rangeait côte à côte la résine urinaire de Proust, l'acide rosacique de Vauquelin, l'uroérythrine, l'uroxanthine, l'urohématine et surtout l'hémaphéïne ou matière colorante normale du sang, découverte par Gübler.

Mais dès que les travaux de Jaffé furent connus en France, et, grâce à l'impulsion donnée par le professeur Hayem, la question de la nature et de l'origine de l'urobiline passionna de nombreux chercheurs.

Mayèt, Salkoswki, Cordier, Denigès, Grimbert indiquent des procédés de recherche et de dosage ; Hayem Gilbert et Herscher, Poncet, Lesné et Ravaut, Lemaire, Carrié en France, Müller, Gerhardt, Hildebrandt, Kunckel, Quincke, Mya, Patella à l'étranger étudient l'origine et la valeur séméiologique de l'urobilinurie.

CHAPITRE II

Nature, Propriétés physiques et chimiques

Extraite par la méthode de Jaffé, c'est-à-dire en traitant l'urine additionnée d'un excès d'ammoniaque par du chlorure de zinc, en épuisant le précipité ainsi formé par l'alcool chaud et en traitant enfin la masse résineuse obtenue par l'ammoniaque additionnée d'acétate de plomb, puis par l'alcool aiguisé d'acide sulfurique, l'urobiline se présente sous la forme d'un corps amorphe, résinoïde, brun rouge, ne verdissant pas à l'air. Elle répond à la formule chimique $C^{32} H^{40} N^4 O^7$ (Arthus).

Soluble dans l'alcool, surtout dans l'alcool amylique, presque insoluble dans l'eau, l'urobiline est extrêmement diffusible, propriété qui a été mise à profit par le professeur Hayem pour la recherche du pigment par la spectroscopie.

Examinée au spectroscope, elle présente une bande d'absorption située entre le vert et le bleu. En solution dans l'urine elle n'en modifie pas la tension superficielle. Telles sont ses propriétés physiques.

Si l'on en recherche les réactions chimiques, en

dehors d'une foule de réactions sans aucune valeur, on peut en isoler une qui est spécifique de l'urobiline, c'est sa fluorescence avec les sels de zinc. En solution ammoniacale, traitée par le chlorure de zinc, une solution d'urobiline donne une belle teinte dichroïque fluorescente tantôt rose, tantôt verte. En solution acide traitée par l'acétate de zinc, elle donne une belle fluorescence verte. Sous l'influence des agents réducteurs les solutions d'urobiline pâlissent et deviennent incolores. Ce fait tient à la transformation de l'urobiline en son chromogène incolore qui est l'urobilinogène. Ce chromogène peut être mis en évidence, soit en oxydant la solution pour la transformer en urobiline sur laquelle on recherche les réactions caractéristiques de ce pigment, soit en recherchant directement le chromogène dans l'urine comme nous le verrons tout à l'heure.

Les réactions chimiques de l'urobiline que nous venons d'énoncer sont importantes parce qu'elles sont à la base de tous les procédés pratiques de recherche de l'urobiline.

Quels sont donc ces procédés ?

CHAPITRE III

Procédés de recherche de l'urobiline et de l'urobilinogène

RECHERCHE DE L'UROBILINE DANS L'URINE

Nous laisserons de côté de propos délibéré tous les procédés de recherche qui n'ont plus qu'un intérêt historique, ou tous ceux que leur complication rend inutilisables pour un médecin qui n'est pas doublé d'un chimiste. Tous ces procédés ont été fort bien décrits dans la thèse de Lemaire.

Nous avons dit plus haut que la réaction chimique caractéristique de l'urobiline était la fluorescence qu'elle donnait en présence des sels de zinc. C'est sur cette réaction qu'est basée la recherche habituelle en clinique de l'urobiline dans l'urine.

Nous avons dit aussi que les agents réducteurs avaient la propriété de transformer une partie de l'urobiline en son chromogène. Cette transformation s'opère *in vivo* et à son émission l'urine ne renferme que de l'urobiline réduite, que de l'urobilinogène. Si l'on veut donc chercher l'urobiline dans une telle urine

il conviendra, on le conçoit, d'oxyder cet urobilino-gène pour le transformer en urobiline. Pratiquement quand on opère sur l'urine des vingt-quatre heures, la lumière s'est chargée en partie, mais en partie seulement, de cette oxydation.

Dès lors, trois questions se posent. On peut faire la recherche globale de l'urobiline sans se préoccuper si elle était préformée dans l'urine ou à l'état de chromogène.

On peut rechercher l'urobiline préformée, urobiline libre à l'exclusion de l'urobilinogène.

On peut enfin rechercher le chromogène seul surtout à l'émission des urines.

Pour la recherche globale de l'urobiline et du chromogène on procède de la manière suivante : après défécation de l'urine au réactif de Denigès, on filtre, on ajoute quelques cristaux de persulfate d'ammoniaque dans le but d'oxyder l'urobilinogène et de le transformer en urobiline, et on jette le tout dans une ampoule à décantation. On ajoute ensuite quelques centimètres cubes de chloroforme thymolé à 15 0/0, on agite vivement, on laisse reposer et on décante. Sur le chloroforme décanté on recherche la fluorescence caractéristique de l'urobiline en ajoutant quelques centimètres cubes d'une solution alcoolique d'acétate de zinc au 1/1.000.

Pour la recherche de l'urobiline seule il convient de suivre le procédé indiqué par Grimbert. L'urine ayant une réaction acide ou même alcaline au tournesol, mais pas à la phtaléine, est agitée avec du

chloroforme à raison de 10 centimètres cubes de chloroforme pour 30 centimètres cubes d'urine. Sur le chloroforme on fait agir goutte à goutte une solution d'acétate de zinc au 1/1.000. S'il y a de l'urobiline libre, il se produit de la fluorescence.

Enfin si l'on veut rechercher l'urobilinogène seul, à l'exclusion de l'urobiline, ou bien, si l'urine ne contenant pas d'urobiline libre, on veut savoir si elle contient de l'urobilinogène, il convient de se servir du réactif d'Ehrlich préparé en additionnant une solution alcoolique à 20/0 de paradiméthylamidobenzaldéhyde de son volume d'acide chlorhydrique pur. On opère comme suit : dans un tube à essai on verse quelques centimètres cubes d'urine fraîchement émise, puis quelques gouttes du réactif d'Ehrlich. S'il existe de l'urobilinogène il se produit presque instantanément une coloration allant du rose au rouge pourpre en passant par le rouge porto. Ces teintes sont caractéristiques de l'urobilinogène.

Telles sont donc les deux réactions caractéristiques de l'urobiline et de l'urobilinogène : fluorescence par l'acétate de zinc pour l'urobiline, coloration rouge par le réactif d'Ehrlich à la benzaldéhyde pour l'urobilinogène.

Une autre méthode qui conserve toute sa valeur comme moyen de contrôle, mais qui est moins sensible et d'une interprétation plus délicate que la recherche de la fluorescence est l'examen spectroscopique. Le principe en est le suivant : en solution chloroformique ou alcoolique l'urobiline donne un

spectre limité à une seule bande situé entre E et F et tout près de F.

Voyons maintenant quelle est la valeur de ces différents procédés de recherche.

La méthode spectroscopique, nous l'avons dit, est un excellent moyen de contrôle. Elle a pour elle sa facilité de recherche, sans réactifs spéciaux, mais elle a contre elle l'emploi d'un appareil coûteux et son peu de sensibilité. Enfin il est absolument nécessaire d'obtenir une solution d'urobiline pure, ce qui est parfois assez difficile.

Le procédé de recherche par la fluorescence est sans contredit le procédé type de recherche de laboratoire à la portée d'un médecin praticien. Il n'exige pas de matériel compliqué, pas de réactifs et des manipulations fort simples. Il peut arriver parfois que l'urobiline soit en si faible quantité que la fluorescence n'apparaît pas à la lumière du jour. On peut alors s'aider de la lumière artificielle. On procède de la manière suivante : Une lampe Nernst ou à défaut une bonne ampoule de 32 bougies à filament métallique est enfermée dans une boîte en bois percée d'un petit orifice sur la paroi opposée à celle qui donne entrée à la lampe. On dispose le tout dans une chambre noire, on allume la lampe, et devant le rayon lumineux sortant de la paroi de la boîte on interpose le chloroforme décanté. L'observateur étant placé latéralement, sur le trajet du rayon lumineux on voit alors une belle fluorescence verte absolument comme se voient au printemps dans une chambre à demi-

obscurcissent les poussières dans un rayon de soleil. Y a-t-il des causes d'erreur à ce procédé ? Non, si l'on suit exactement la filière des manipulations indiquées plus haut. La seule critique que l'on puisse lui faire c'est de ne pas être compatible avec l'examen clinique pur et simple, de nécessiter une installation de laboratoire si modeste soit-elle. Il ne permet pas de rechercher l'urobiline au lit du malade, absolument comme on recherche l'albumine ou le sucre.

Seule la recherche de l'urobilinogène par la benzaldéhyde réaction d'Ehrlich offre cet avantage. Il suffit en effet d'un tube à essai et de la solution de benzaldéhyde pour rechercher sur une urine contenant le chromogène de l'urobiline la réaction pourpre caractéristique.

Mais, dira-t-on, cela ne renseigne pas sur la présence d'urobiline ! En pratique et si l'on a soin d'opérer sur des urines fraîchement émises, oui, car il est admis à l'heure actuelle et nous l'avons dit plus haut, qu'il ne s'élimine dans les urines fraîches que de l'urobiline réduite, que de l'urobilinogène. Rechercher l'uribilinogène équivaudra donc à rechercher l'urobiline et l'on constatera ainsi la présence de ce pigment réduit dans l'urine absolument comme on constate la présence de glucose ou d'albumine.

Ici, cependant, il peut y avoir quelques causes d'erreur. Au point de vue chimique l'urobilinogène a été considéré par Thomas comme un dérivé du pyrrol renfermant vraisemblablement dans sa chaîne

un groupe d'hydrogène. Fischer et Meyer-Betz ont prétendu que la benzaldéhyde-réaction se formait non en présence d'urobilinogène, qui n'est pour eux que de l'hémibilirubine, mais en présence de pigments instables dérivés du sang et de la bile.

Dans l'état actuel il est difficile de trancher la question. Il convient seulement en pratique de retenir ceci : Les substances du groupe pyrrol, dont serait l'urobilinogène, donnent la coloration pourpre avec le benzaldéhyde réactif d'Ehrlich. Il faudra donc s'enquérir avant recherche de la réaction de la possibilité de l'ingestion par le malade, à titre médicamenteux ou autre, d'une substance du groupe pyrrol comme l'est l'antipyrine.

De même Ehrlich a signalé la réaction positive chez les individus qui abusaient du tabac. Le fait est dû à ce que la nicotine est un dérivé de la pyridine.

Enfin il faut savoir que la présence d'acétone est une cause d'erreur dans la recherche de l'urobilinogène chez les diabétiques. Il suffit dans ce cas d'ajouter du formol à l'urine. La coloration persiste s'il s'agit d'acétone, elle disparaît s'il s'agit d'urobilinogène.

Tels sont donc les procédés de recherche qui permettent de mettre en évidence la présence de l'urobiline dans l'urine. Cette présence de pigment anormal dans l'urine est-elle donc si importante qu'elle nécessite sa recherche systématique ? Nous le pensons et c'est ce que nous allons nous efforcer de démontrer dans les lignes qui vont suivre. Auparavant, il

nous paraît nécessaire de donner rapidement un aperçu des procédés de recherche de l'urobiline dans le sang et de montrer quelles relations unissent l'urobiline et les différents pigments que l'on peut trouver normalement ou anormalement dans l'urine, dans le sang, dans la bile ou dans les matières fécales.

RECHERCHE DE L'UROBILINE DANS LE SANG

L'urobilinhémie admise par Hayem avait été niée par MM. Gilbert et Herscher et chacun de ces auteurs apportait à sa manière de voir l'appui de nombreuses expériences.

Actuellement, il est hors de doute que l'urobilinhémie soit un fait d'observation courante, mais il faut bien savoir que vu la grande dilution de l'urobiline dans le sang il faudra, ou bien recourir à des procédés extrêmement sensibles, plus sensibles que ceux employés par MM. Gilbert et Herscher, ou, si l'on procède comme ces auteurs, opérer sur de grosses masses de sang.

On peut en premier lieu déceler l'urobiline dans le sérum par l'examen spectroscopique. C'est le cas le plus défavorable le procédé étant peu sensible et nécessitant une assez grande quantité de sérum. Un résultat positif est indiqué par la présence dans le spectre d'une bande située en E et F et tout près de F.

Mieux vaut rechercher l'urobiline dans le sang suivant le procédé indiqué par Grigaut.

On prélève 10 à 20 centimètres cubes de sang par ponction veineuse, on ajoute à ce sang son volume d'eau distillée et 10 centimètres cubes de perchlorure de fer pour oxyder le chromogène de l'urobiline, on sature ensuite le mélange par le sulfate de soude, on porte le tout à l'ébullition et on filtre. Les pigments biliaires entraînés par l'albumine coagulée restent avec elle sur le filtre, l'urobiline passe dans le liquide. Après refroidissement, on ajoute à ce liquide 4 centimètres cubes de chloroforme thymolé à 15 o/o, on décante, et, sur le produit de la décantation, on fait agir une solution alcoolique d'acétate de zinc au 1/500 jusqu'à cessation du précipité. On voit alors apparaître soit à la lumière naturelle soit à la lampe Nernst la fluorescence caractéristique de l'urobiline.

RAPPORTS DE L'UROBILINE AVEC LES PIGMENTS DE L'URINE

Une quantité innombrable de pigments ont été isolés des urines, ce qui n'a pas été sans apporter le trouble dans les esprits. Avec Louis Lemaire nous allons résumer le tout en quelques propositions :

1° L'hémaphéine de Simon n'est qu'un mélange de pigments sanguins.

2° L'urochrôme de Tudichum est un pigment des

urines normales sans relation aucune avec l'urobiline.

3° L'urohématine de Harley n'est qu'un mélange de pigments modifiés, comme l'hémaphéine de Simon, contenant par conséquent avec d'autres pigment de l'urobiline.

4° L'urohématine de Mac-Munn extraite des urines des rhumatisants est de l'hémato-porphyrine qui n'a rien de commun avec l'urobiline.

5° Le pigment rouge brun ou uroérythrine prend naissance par action des acides forts sur l'urobiline dont il n'est par conséquent qu'un dérivé.

6° Le pigment jaune de Garrod fort voisin de l'urochrôme n'est que le dernier stade de la désintégration de l'urobiline.

RAPPORTS DE L'UROBILINE AVEC LES PIGMENTS DU SANG

1° Il est admis aujourd'hui après les recherches expérimentales de Sieber et Nencki qu'*in vitro*, l'hématine peut se transformer en urobiline en passant par l'hématoporphyrine exempte de fer.

2° On peut passer de la méthémoglobine à l'urobiline par des réductions progressives.

Nous compléterons ces notions en étudiant la théorie hématique de l'origine de l'urobiline.

RAPPORTS DE L'UROBILINE AVEC LES PIGMENTS BILIAIRES

Les expériences de Maly par l'action de l'amalgame de sodium, de Jaffé, par l'action de l'acide azotique, de Louis Lemaire par le persulfate d'ammoniaque ont montré qu'on pouvait passer de la bilirubine à l'urobiline par une série d'oxydations successives. Les divers membres de la chaîne de plus en plus oxydée ainsi obtenue seraient, en partant de la bilirubine : la biliverdine, la bilifuchsine, la biliprasine, la cholétéline et l'urobiline. Cette transformation ne s'opère pas seulement *in vitro*, mais encore *in vivo* et ce fait bien mis en évidence par les partisans des théories tissulaire et rénale de l'origine de l'urobilinurie a servi à MM. Gilbert et Herscher pour montrer que l'urobilinurie était fonction de la rétention des pigments biliaires vrais dans l'organisme, était un indice de cholémie.

RAPPORTS DE L'UROBILINE AVEC LA STERCOBILINE

On désigne sous le nom de stercobiline le produit de transformation dans l'intestin de la bilirubine.

Découvert par Van Lair et Masius, ce corps fut identifié d'abord à l'urobiline fébrile par Mac-Munn, Gauthier, Hénocque, Méhu, puis à l'urobiline après les travaux de Beck, Garrod et Hopkins, Kiener et Engel, Hayem, Steensma, Supino, Giovanni Marini

et surtout en France MM. Gilbert et Herscher et Chauffard et Rendu. M. Chauffard lui donna même le nom d'urobiline fécale.

Il est donc incontestable actuellement que les deux pigments sont tous deux des produits de réduction de l'urobiline.

La recherche de la stercobiline dans les matières fécales peut se faire par le procédé suivant indiqué par M. Triboulet : Les matières sont diluées et laissées en contact vingt-quatre heures dans un peu d'eau contenant dix gouttes de sublimé acétique.

Une coloration rose indique la présence de stercobiline ; une coloration verte celle de bilirubine.

Mais plus fidèle et plus recommandable est le procédé de la fluorescence. On traite les fèces par l'alcool amylique, et après filtration on recherche la fluorescence par la solution alcoolique d'acétate de zinc.

Les rapports qui unissent directement d'une part l'urobiline, d'autre part les pigments du sang, de la bile ou des matières fécales sont à la base de toutes les théories émises pour expliquer l'urobilinurie. Ce sont ces théories que nous allons maintenant passer en revue.

A la suite des récentes données sur les ictères elles ne concordent plus avec les faits acquis. Nous montrerons donc ce qu'elles ont de défectueux et nous présenterons ensuite l'hypothèse qui à la suite des travaux de M. Brulé, cadre le mieux avec tous les faits cliniques et expérimentaux connus.

DEUXIÈME PARTIE

ORIGINE DE L'UROBILINURIE

LES ANCIENNES CONCEPTIONS

CHAPITRE PREMIER

Théorie hépatique de Hayem

Cette théorie soutenue en France par le professeur Hayem et par son élève Paul Tessier pose en principe que : « l'urobiline est le pigment du foie malade comme la bilirubine est le pigment du foie sain. » A l'état normal les cellules hépatiques secrètent de la bilirubine, bilirubine qui passe dans l'intestin. Qu'une cause quelconque si minime soit-elle vienne à frapper le foie, celui-ci sécrètera de l'urobiline, urobiline qui en raison de sa grande diffusibilité sera facilement susceptible d'être résorbée et passera dans les urines.

Tout le problème réside dans la question suivante : Par quel mécanisme le pigment sécrété par le foie change-t-il de nature ? Le professeur Hayem émet

deux hypothèses : ou bien il y a hémolyse exagérée, excès de travail pour le foie qui ne peut transformer toute l'hémoglobine ainsi accumulée en bilirubine, et en transforme la plus grande partie en urobiline, pigment plus diffusible et d'autant plus vite éliminé ; ou bien la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques entraîne une réduction de la bilirubine en urobiline.

A l'appui de sa théorie le professeur Hayem invoque les preuves suivantes :

Cliniquement on trouve de l'urobiline dans toutes les affections susceptibles de léser temporairement ou définitivement le foie et cette urobilinurie s'accompagne d'urobilinhémie et de présence d'urobiline dans la bile.

Un grand nombre d'autopsies faites dans les cas où cette urobilinurie avait été constatée a montré des lésions dégénératives du foie.

Le dosage des divers pigments biliaires normaux et modifiés dans la bile a montré que ces derniers étaient de plus en plus abondants à mesure que se faisaient plus intenses les lésions de la cellule hépatique.

Il suit de tout cela que l'urobilinurie évolue parallèlement avec le processus pathologique destructif de la cellule hépatique : urobilinurie passagère pour les affections susceptibles d'égratigner seulement le foie ; urobilinurie permanente pour les affections qui laissent des lésions immuables et définitives de la cellule hépatique ; urobilinurie temporaire dans le

cas d'insuffisance hépatique par excès de travail, par abondance de matériaux à transformer dans le cas d'hémolyse exagérée.

Il est certain que le professeur Hayem avait vu clair en faisant de l'urobilinurie un signe d'insuffisance hépatique. Le fait clinique n'est pas douteux et nous nous rangeons entièrement à cette manière de voir ; mais, ce qu'il n'est plus possible d'admettre aujourd'hui c'est que l'urobiline soit sécrétée par le foie malade.

En effet, si le foie malade sécrète de l'urobiline, comment admettre qu'à la période d'état des ictères infectieux, ou dans les ictères graves, c'est-à-dire au moment et dans les cas où le foie est le plus touché fonctionnellement, l'urobiline disparaisse des urines et y soit remplacée par la bilirubine ?

D'autre part, comment admettre que dans certains cas de lithiase des voies biliaires, alors que le foie n'a subi aucune altération, on puisse trouver de l'urobiline dans les urines ?

En outre, la théorie de Hayem et Tessier suppose que la cellule hépatique fabrique la bilirubine par réduction des matériaux empruntés au sang, de l'hémoglobine. Or, on sait aujourd'hui que si la bilirubine est un stade de la dégradation de l'hémoglobine, l'urobiline n'est qu'un stade plus éloigné du même processus réducteur.

Avec Clarens, on peut demander comment un organe devenu insuffisant peut exagérer son pouvoir réducteur normal au lieu de le perdre. L'insuffisance

atténue les fonctions normales, mais ne les exalte pas.

Enfin, les recherches récentes de M. Brulé ont prouvé que la cellule hépatique se comportait vis-à-vis de la bile non comme un organe sécrétoire mais comme un filtre électif.

La bile avec ses pigments et ses sels arriverait préformée au foie absolument comme l'urée et les chlorures arrivent préformés au rein. On ne peut donc plus admettre que le foie sain sécrète la bilirubine et que le foie malade sécrète l'urobiline. Il n'y a pas d'acte de sécrétion, il n'y a qu'un acte d'excrétion, qu'un acte de filtration biologique, le foie laissant passer parfois exclusivement les sels ou les pigments biliaires, comme le prouvent les ictères dissociés.

Nous devons donc conclure en disant que si, d'accord en cela avec le professeur Hayem, l'urobilinurie peut être considérée comme un signe d'insuffisance hépatique, on ne peut pas dire avec cet auteur que l'urobiline est le pigment du foie malade.

CHAPITRE II

Théorie Intestinale

En Allemagne, pendant qu'Hayem soutenait en France sa théorie hépatique de l'urobilinurie, d'autres hypothèses étaient émises et défendues par Müller, Salkowsky, Hoppe Seyler, Meinel. Toutes ces théories font participer exclusivement l'intestin à la genèse de l'urobiline.

Tous ces auteurs sont partis de ce fait incontestable établi par les expériences de Vanlair et de Masius, de Mya, de Beck, que : La bilirubine déversée normalement dans l'intestin est transformée dans ce conduit sous l'influence réductrice des microbes et des ferments diastasiques de l'intestin (Gilbert et Herscher) en stercobiline, pigment absolument identique à l'urobiline.

Par quel mécanisme cette urobiline pouvait apparaître dans les urines, sa résorption ne se faisant pas normalement ?

Stadelmann expliquait les choses de la manière suivante : Une hémolyse exagérée amenait la pléiochromie et la viscosité biliaire. Si la rétention qui se pro-

duisait alors était absolue, l'urobiline n'apparaissait pas dans les urines ; si, au contraire, la rétention était relative, l'intestin, bien que recevant moins de bile, recevait une bile beaucoup plus riche que normalement en pigments biliaires.

Cet afflux de bilirubine, transformée dans le conduit intestinal en urobiline, ne pouvant être entraîné en totalité par l'intestin, une partie était résorbée, passait dans la circulation générale et de là dans l'urine.

Comme preuves à l'appui de la formation de l'urobiline dans l'intestin et de sa résorption par la muqueuse intestinale, les auteurs invoquent la disparition de l'urobiline des urines, au stade de rétention complète des ictères, alors que sa décoloration franche des matières fécales montre qu'il ne passe plus de bilirubine dans l'intestin.

Si à ce moment, à l'exemple de Müller, on fait ingérer de la bile de porc, l'urobilinurie apparaît.

Enfin, argument clinique, on trouve de l'urobiline dans le liquide d'ascite due à l'hypertension portale.

Ces arguments sont à l'heure actuelle dénués de valeur.

On sait qu'il existe des cas d'urobilinurie avec décoloration complète des matières fécales et inversement, des cas où les matières fécales restant colorées on ne peut trouver dans l'urine que la bilirubine et jamais d'urobiline (Gilbert et Herscher, J. Troisier, Brulé et Laugevin, Brulé et Garban).

En outre l'expérience de Müller rapportée plus

haut est sujette à caution, car il n'est pas prouvé que la bile de porc se comporte dans l'organisme comme la bile humaine, et l'on ne peut conclure de l'une à l'autre.

Enfin les faits cliniques rapportés par Lemaire, de présence d'urobiline dans un liquide d'ascite due à une hypertension portale, s'expliquent facilement aujourd'hui par la grande diffusibilité de l'urobiline, celle-ci existant dans le sang.

De cette étude critique, il résulte que la théorie de l'origine intestinale de l'urobiline est à rejeter complètement.

CHAPITRE III

Théorie entéro-hépatique

La théorie intestinale, trop hypothétique, ne concordant pas toujours avec les faits, ne devait pas être entièrement délaissée.

Elle devait nous revenir rajeunie par la fusion avec la théorie hépatique. Sous le nom de Genèse entéro-hépatique de l'Urobilinurie, elle a été particulièrement défendue en Allemagne par Fischler et en France par Lemaire et Carrié.

Cette théorie émettait en principe que l'urobiline formée dans l'intestin par réduction de la bilirubine était reprise par la circulation porte. Arrivée au foie, si celui-ci était sain, il se comportait vis-à-vis de l'urobiline absolument comme vis-à-vis d'une substance toxique. Il la fixait et la transformait à nouveau en pigment biliaire vrai.

Si le foie était devenu insuffisant soit par lésion directe ou secondaire de la cellule hépatique, soit par apport trop considérable d'urobiline à fixer (cas d'une sténose intestinale) il laissait passer ce pigment dans la circulation générale et de là dans l'urine.

A l'appui de cette théorie de nombreux arguments étaient invoqués.

Expérimentalement, Schiff, puis Veiss, Prévost et Binet, Mac-Munn et Wertheimer ont montré qu'il existait une véritable circulation entéro-hépatique de la bile. Le principe de toutes ces expériences est de faire ingérer à l'animal une bile étrangère qui contienne des éléments faciles à retrouver dans la bile de l'animal.

Carrié par dosage de l'urobiline dans le sang de la veine porte du lapin a trouvé que « dans certaines conditions il y a circulation entéro-hépatique de l'urobiline, puisque l'on peut constater une uro-bilinémie uniquement portale ».

D'autre part pour prouver l'origine intestinale de l'urobiline, on a fait une série d'expériences chez les animaux, se ramenant toutes à cette conception : supprimer l'afflux de bile dans l'intestin et montrer que parallèlement l'urobiline disparaît des urines.

Herscher lie le cholédoque chez un chien et constate « qu'il existe d'abord de l'urobilinurie. Celle-ci cesse au bout de quelques jours ».

MM. Brissaud et Bauer font deux groupes d'expériences.

Dans un premier groupe ils réalisent une ligature complète du cholédoque. La recherche de l'urobiline reste constamment négative. Dans un deuxième groupe ils réalisent une ligature lâche, l'urobilinurie apparaît le deuxième ou le troisième jour, persiste six à huit jours, puis cesse pour faire place à de la

cholurie. « Le syndrome urinaire réalisé alors, dit
« Carrié, forte cholurie, est le syndrome de rétention
« complète, d'occlusion absolue du cholédoque. Il
« est logique d'admettre que chez ces lapins il s'est
« réalisé secondairement une obstruction absolue du
« cholédoque vraisemblablement à la suite du pro-
« cessus inflammatoire au niveau de la ligature. »

Carrié qui a repris ces expériences chez le lapin est arrivé aux conclusions suivantes : 1° Après une période d'urobilinurie de trente à quarante heures vient une période sans urobilinurie qui dure jusqu'à la mort ; 2° Il n'y a jamais d'urobilinémie ; 3° L'urobilinurie du début était toujours minime et pas comparable à celle qui succède à l'action de certaines substances électivement toxiques pour le foie comme le chloroforme ; 4° Chez l'animal préalablement intoxiqué, si l'on fait une ligature du cholédoque l'urobilinurie intense du début disparaît de même au bout de trente à quarante heures.

Enfin toujours expérimentalement Fischler intoxique par l'alcool, le phosphore, la toluylène-diamine, des chiens porteurs d'une fistule biliaire. La bile s'écoulant hors de l'intestin, l'animal ne présente pas d'urobilinurie. Mais, si on laisse le chien lécher sa fistule il ingère de la bile et les pigments biliaires ingérés sont réduits au niveau de l'intestin en urobiline. Celle-ci, reprise par la circulation porte et n'étant pas arrêtée par le foie lésé par les substances toxiques passe dans l'urine.

La théorie entéro-hépatique s'appuie encore sur

de nombreux faits cliniques. Le principal est la disparition de l'urobilinurie au cours des ictères, à mesure que les matières fécales se décolorent, et son remplacement par la bilirubinurie.

Il semble bien, dans ce cas, que les pigments biliaires n'étant plus déversés dans l'intestin, et leur réduction ne pouvant se faire, l'absence d'urobilinurie et la présence de bilirubinurie soient des faits bien en concordance avec la genèse entéro-hépatique de l'urobiline.

Par une série d'observations d'ictères par rétention, dus soit à une angiocholite catarrhale, soit à une obstruction calculeuse, Carrié a montré que l'urobilinurie, nulle quand l'obstruction était complète, réapparaissait quand cessait l'obstruction et cela avec une concordance systématique. La réaction de Gmelin faite simultanément pour déceler la présence de bilirubine évoluait en sens inverse de la marche de l'urobilinurie.

De tous ces faits cliniques et expérimentaux les partisans de l'origine entéro-hépatique de l'urobilinurie tirent les conclusions suivantes : L'urobilinurie pour se produire nécessite la réunion de deux facteurs : la perméabilité des voies biliaires et un trouble fonctionnel hépatique.

Voyons maintenant si cette théorie concorde avec les faits actuellement connus.

Tout d'abord, la question de la circulation entéro-hépatique de la bile ne repose pas sur des expériences décisives. En effet, l'ingestion de bile étran-

gère qui passe dans la bile propre de l'animal prouve bien que l'organisme se comporte vis-à-vis de ce corps comme il le fait pour tous les aliments, en en reprenant les principes par la circulation porte, en en faisant fixer et arrêter les éléments inutiles ou nuisibles par le foie, organe de défense, mais ne prouve nullement que l'organisme agit de même vis-à-vis de sa propre bile.

D'autre part la recherche de l'urobilinhémie portale n'a donné à Carrié que deux résultats faiblement positifs sur dix expériences faites. C'est bien peu pour affirmer la présence normale d'urobiline dans le sang de la veine porte.

Les expériences de Herscher et de Carrié notent toutes, après ligature complète du cholédoque chez le lapin ou chez le chien une phase d'urobilinurie. Comment expliquer qu'il y ait encore urobilinurie pendant un certain temps alors que tout afflux de bile dans l'intestin est supprimé ? Carrié explique ce fait de la manière suivante : « Il est évident que la
« ligature du cholédoque n'est pas suivie immédiate-
« ment de la disparition de la stercobiline. La bile
« et la stercobiline qui sont dans l'intestin au moment
« de l'opération mettent un certain temps pour s'éva-
« cuer. Nous avons très nettement remarqué, chez
« nos lapins, qu'ils continuaient après l'opération à
« émettre des selles colorées d'une façon normale
« pendant vingt-quatre à trente-six heures et ce n'est
« qu'à partir de ce moment que leurs fèces habituelles

« étaient remplacées par de petites masses gélatineuses
« formes et incolores. »

Si cette explication est valable expérimentalement elle devrait l'être aussi cliniquement. Or nous verrons que dans ce dernier cas, Carrié ne l'invoque pas, et qu'elle se retourne contre lui.

D'autre part, il ne faut pas oublier que les lapins de Carrié mouraient en quatre jours. Or, il annonce que l'urobilinurie durait de trente à quarante heures, c'est-à-dire au moins la moitié de la survie de l'animal après l'opération. Pourquoi à cette phase d'urobilinurie succédait une phase de bilirubinurie ? Simplement parce qu'ainsi que nous le verrons le seuil d'excrétion de la bilirubine étant dépassé, celle-ci peut passer en nature dans les urines sans avoir besoin d'être au préalable transformée en un pigment moins toxique et plus diffusible.

De même il est naturel que chez le lapin intoxiqué préalablement la disparition de l'urobiline se fasse plus vite.

Point n'est besoin de l'intervention de la circulation entéro-hépatique de la bile. Il y a cumulation des lésions, d'où augmentation plus brusque de la concentration de la bilirubine dans le sang qui atteint ainsi plus rapidement son seuil d'excrétion, ce qui réduit d'autant la phase d'urobilinurie.

Dans le cas de ligature incomplète du cholédoque Carrié explique comme nous l'avons vu l'absence d'urobilinurie par un processus inflammatoire amenant une obstruction complète. C'est là une simple

hypothèse puisque de son propre aveu MM. Brissaud et Bauer n'en relatent pas l'autopsie. Or une hypothèse ne peut être prise en considération que si elle s'appuie sur des bases solides.

Reste l'expérience de Fischler. Il n'est pas possible actuellement de lui accorder quelque valeur, car les recherches de M. Brulé ont montré que chez le chien à l'inverse de l'homme la bilirubine est éliminée avant l'apparition de l'urobiline. Contentons-nous pour l'instant de signaler ce fait sur lequel nous aurons à revenir plus longuement quand nous aborderons l'étude du seuil d'exécution de la bilirubine.

Les faits cliniques apportés à l'appui de la théorie entéro-hépatique ne résistent pas davantage que les faits expérimentaux à un examen approfondi. Certes, il est incontestable que la disparition de l'urobilinurie et la décoloration des matières fécales marchent parallèlement, mais ce parallélisme n'est pas aussi absolu que le veut Carrié. Il ne faut pas oublier en effet que les matières fécales séjournent vingt-quatre heures dans l'intestin alors que les urines examinées sont émises le jour même. Les examens d'urines et de matières fécales ne peuvent donc être comparés qu'avec un décalage d'un jour. Les conclusions de Carrié deviennent dès lors bien aléatoires.

D'autre part il faut considérer qu'il y a des cas où la perméabilité des voies biliaires est conservée et démontrée par la présence de la stercobiline dans les matières fécales, où l'insuffisance hépatique est

manifeste et où on ne trouve pas d'urobiline dans les urines.

MM. Brulé et Langevin ont rapporté dans cet ordre d'idées l'histoire d'un ictère syphilitique secondaire « au cours duquel pendant toute la période « d'état de la maladie, les sels biliaires et la bilirubine existaient dans l'urine cependant que l'urobiline y faisait défaut ; or les matières fécales étaient « pendant tout ce temps colorées et riches en stercobiline ». Depuis lors ces mêmes auteurs et d'autres auteurs ont rapporté de nouveaux cas semblables. Inversement, ce qui est encore beaucoup plus important en ce qui nous occupe, MM. Gilbert et Herscher, J. Troisier, Brulé et Garban, ont rapporté des cas d'urobilinhémie avec urobilinurie et absence complète d'urobiline dans les fèces.

Enfin M. Brulé a montré l'insuffisance de la théorie entéro-hépatique à expliquer deux ordres de faits d'une importance primordiale. En premier lieu le parallélisme de la bilirubinhémie, de la cholémie si l'on veut, avec l'urobilinurie, en second lieu le parallélisme de l'urobilinurie et de la cholalurie. On sait que par ce dernier mot, créé par M. Chauffard et d'un emploi vraiment commode, on doit entendre la présence de sels biliaires dans les urines.

Dans le premier cas, il est d'observation courante que l'urobilinurie apparaît quand la cholémie est augmentée. Cette urobilinurie évolue parallèlement à la cholémie jusqu'à ce que la bilirubine passe elle-même en nature dans les urines. Si l'on admet avec

la théorie entéro-hépatique, que l'urobiline formée dans l'intestin ne passe dans les urines que parce qu'elle n'est plus transformée en bilirubine par un foie insuffisant, comment expliquer en même temps que la cholémie soit augmentée ? Elle ne permet de comprendre que l'urobilinhémie et l'urobilinhémie portale.

En second lieu, MM. Brulé et Garban par la recherche systématique de l'urobiline et des sels biliaires dans les urines, ont constaté que « dans « presque toutes les maladies qui retentissent sur le « foie il existe dans l'urine en même temps que de « l'urobiline une petite quantité de sels biliaires ».

Or, ce parallélisme est inexplicable par la théorie entéro-hépatique. En effet, d'après cette théorie, plus l'écoulement de la bile dans l'intestin est troublé, moins il apparaît d'urobiline dans les urines, mais il apparaît davantage de sels biliaires.

Tous ces faits permettent de rejeter la théorie entéro-hépatique, ingénieuse certes, mais incapable de donner une explication des nombreux faits cliniques et expérimentaux précités.

CHAPITRE IV

Théorie tissulaire ou histogène

Cette théorie émise et adoptée par Kunckel, Cordua, Quincke, Kiener et Engel, Clarens, Patella et Accorimboni, admet que l'urobiline se forme par réduction des pigments biliaires au contact des tissus. Il y aurait là un véritable processus de défense contre l'imprégnation pigmentaire qui se traduirait par cette mutation de la bilirubine en urobiline.

Elle repose sur les constatations suivantes :

Expérimentalement, Helier avait montré la puissance réductrice *in vitro* des tissus, sang, muscle, par des expériences dont il avait communiqué le résultat dans un compte rendu à l'Académie des sciences.

Cordua avait constaté la transformation en urobiline du sang injecté dans la cavité péritonéale.

Par injection dans le sang de bleu d'alizarine ou de bleu de céruléine, substances qui par réduction deviennent incolores, Erlich a montré que tous les tissus et spécialement les tissus glandulaires étaient doués d'un fort pouvoir réducteur.

Cliniquement, on peut observer la transformation

progressive de la bilirubine en urobiline dans le liquide céphalo-rachidien (Milian), ou dans le sérum sanguin.

MM. Kiener et Engel expliquent tous ces faits en montrant qu'il y a là un processus de défense de l'organisme contre l'intoxication biliaire. La réduction de la bilirubine en urobiline serait un moyen de diminuer la toxicité du premier pigment.

L'objection la plus importante faite à cette théorie est la suivante : si la réduction de la bilirubine est faite par les tissus, comment expliquer qu'à la période maxima de l'imprégnation pigmentaire, quand l'ictère atteint son plus haut degré, l'urobiline disparaisse des urines pour y être remplacée par la bilirubine ?

Cette objection tombe d'elle-même si l'on s'en rapporte à ce que nous disons plus loin du seuil d'excrétion.

Nous n'anticiperons donc point et nous réfuterons cette objection quand nous étudierons le lieu de transformation de la bilirubine en urobiline dans l'organisme.

Il nous suffira de dire maintenant que complétée la théorie histogène nous paraît exacte.

CHAPITRE V

Théorie rénale

Emise par Leube, Patella, Giarré, Accarimboni, Mya à l'étranger, cette théorie a été introduite et défendue en France par MM. Gilbert et Herscher à la suite de la constatation faite par ces auteurs de ce fait constant : « De l'examen de cas extrêmement nombreux, il résulte que l'urobilinurie sans urobilinhémie est extrêmement fréquente. » Le sang ne contenant pas d'urobiline, celle-ci, pour se trouver dans l'urine, « ou bien a pris naissance aux dépens des pigments biliaires au niveau du rein, ou bien elle s'est formée à l'intérieur même de la vessie. » Cette dernière hypothèse étant insoutenable, le cathétérisme des uretères ayant montré que l'urine contient de l'urobiline avant d'arriver à la vessie, MM. Gilbert et Herscher admettent la transformation par les reins des pigments biliaires en urobiline.

Sur quelles preuves s'appuie cette hypothèse ?

Tout d'abord, par des examens minutieux portant sur près de 200 cas, examens spectroscopiques et chimiques, MM. Gilbert et Herscher ont montré

qu'il n'y avait pas d'urobilinhémie chez des malades présentant une urobilinurie intense.

Par contre, dans tous les cas où ces auteurs « ont constaté de l'urobilinurie sans urobilinhémie, ils ont observé que le sérum contenait des pigments biliaires en plus ou moins grande quantité ; il y avait alors une coloration plus accusée et plus verte qu'à l'ordinaire et l'acide nitrique nitreux y faisait naître l'anneau bleu-vert des pigments biliaires ». La cholémie physiologique était augmentée. Ce fait : absence d'urobiline et présence de pigments biliaires dans le sang, présence d'urobiline dans l'urine semble bien prouver qu'au niveau du rein les pigments biliaires sont transformés en urobiline.

Par quel mécanisme ? On sait que par réduction et hydratations successives, la bilirubine se transforme en urobiline.

Or, et nous l'avons déjà vu, l'expérience d'Erhlich par l'injection de bleu d'alizarine ou de bleu de céruléine montre que les tissus sont doués d'un pouvoir réducteur énergique. Bien mieux, la même expérience a prouvé que « la région corticale du rein, celle dans laquelle se produisent les phénomènes de sécrétion jouit, au contraire d'une puissance réductrice considérable ».

De même MM. Abelons et Gérard ont montré que le rein « a un pouvoir hydratant qui paraît être le résultat d'une action diastasique ».

Enfin, MM. Gilbert et Herscher expliquent les cas

où l'ictère progressant, l'urobilinurie fait place à la bilirubinurie par cette hypothèse « que le rein recevant une trop grande quantité de pigments biliaires à éliminer est en quelque sorte stupéfié et perd son pouvoir réducteur ». Il y a là un phénomène d'inhibition comme il s'en voit assez fréquemment dans l'organisme.

De toutes ces recherches, leurs auteurs tirent les conclusions suivantes : « Nous considérons que dans certains cas dont nous pourrions citer des observations personnelles, l'urobilinurie existe et qu'il faut alors admettre d'autres modes de production de l'urobiline. Les théories histogénique, sanguine, intestinale et surtout la théorie hépatique du professeur Hayem reprennent alors tous leurs droits ; mais, nous le répétons, ces cas nous paraissent relativement rares et nous pensons que le plus souvent, l'urobilinurie reconnaît pour cause la cholémie, les pigments biliaires qui ont pénétré dans la circulation se transformant en urobiline au niveau du rein par des phénomènes de réduction. »

Quelle est alors la valeur séméiologique de l'urobilinurie ?

A l'encontre des théories précédentes, MM. Gilbert et Herscher lui nient tout rapport avec l'insuffisance hépatique.

L'urobilinurie traduit seulement la cholémie. Et pour le prouver ces auteurs se basent encore sur des recherches faites par les anciens moyens d'étude de l'insuffisance hépatique : uréogénèse, glycogé-

nèse, etc... Ces recherches leur ont montré que l'on peut trouver de l'urobilinurie chez des individus présentant des fonctions hépatiques normales ou même exaltées. L'urobilinurie ne permet donc pas de juger de l'état fonctionnel du foie, elle permettrait plutôt de juger de l'état fonctionnel du rein.

Telle est la théorie rénale, solidement assise et puissamment étayée par de nombreux arguments.

Voyons s'ils sont aussi indiscutables qu'ils le peuvent paraître à première vue.

Nous ne referons pas ici une critique très documentée dans les thèses de Lemaire et de Carrie. Il nous suffira de dire que les recherches du professeur Hayem, de Lemaire, de Chauffard et Grigaut, de J. Troisier, de Carrie, ont montré que l'urobilinémie était la règle quand on trouvait de l'urobiline dans les urines. L'erreur de MM. Gilbert et Herscher, provient de la technique employée et surtout de l'examen spectroscopique sur une épaisseur de 5 à 7 millimètres, épaisseur tout à fait insuffisante. Grigaut a montré par le procédé de recherche de l'urobiline dans le sang que nous avons déjà exposé, que toute urobilinurie s'accompagnait d'urobilinémie, seulement, vu sa concentration diverse dans ces différents milieux, il est plus facile de rechercher l'urobiline dans l'urine que dans le sang. En effet, Lemaire a rappelé que l'urine nous apparaît comme du sang concentré à 1/140^e pour les matières extractives. Or, l'urobiline n'existe qu'en centigrammes dans l'urine. On conçoit qu'il faille des méthodes

extrêmement sensibles et un examen sous un fort volume pour la mettre en évidence dans le sang. Que vaut maintenant la conclusion de MM. Gilbert et Herscher, l'urobilinurie n'est pas un signe d'insuffisance hépatique ? Ces auteurs se basent pour infirmer ce fait qu'avaient démontré les théories précédentes sur leurs recherches des autres signes de l'insuffisance hépatique faite concurremment avec la recherche de l'urobilinurie.

Il nous semble que MM. Gilbert et Herscher, ont eu trop de foi en la valeur des diverses méthodes qu'ils ont employées pour rechercher l'insuffisance hépatique. En effet, de nombreux auteurs ont critiqué les moyens actuels d'étude de l'insuffisance hépatique. Parmi eux, MM. Brulé et Garban ont rassemblé dans une revue générale de nombreux arguments montrant que ces procédés actuels étaient passibles de graves objections et en tout cas pouvaient fort bien ne pas mettre en évidence une insuffisance légère.

Voici les conclusions de ces auteurs, après une étude fort bien documentée de la question : « Des
« faits que nous venons de passer en revue semble
« ressortir la complexité du problème qui se pose
« lorsque l'on cherche un mode d'étude de l'insuffi-
« sance hépatique ; presque toutes les méthodes
« proposées sont passibles d'objections dues pour
« la plupart à ce fait que le foie n'est pas seul à
« intervenir dans l'épreuve étudiée. C'est en effet
« qu'il est peu de grandes fonctions physiologiques

« du foie qui soient exclusivement dévolues à cet
« organe ; c'est encore qu'on ne peut explorer le
« foie que par des voies indirectes et qu'ainsi l'in-
« testin, le rein, les tissus peuvent intervenir pour
« troubler l'interprétation des faits observés.

« Multiples sont donc les facteurs extra-hépati-
« ques, qui peuvent troubler l'étude des lésions du
« foie lui-même, multiples sont donc les objections
« qui s'adressent surtout à certaines épreuves seules,
« employées autrefois dans l'étude de l'insuffisance
« hépatique (glycosurie alimentaire, hypoazoturie). »

Faisons remarquer que ce furent là les deux épreuves employées en 1902 et en 1907, par MM. Gilbert et Herscher, comme terme de comparaison.

On ne peut donc pas dire avec ces auteurs que l'urobilinurie n'est pas un signe d'insuffisance hépatique.

Que faut-il penser maintenant de leur conclusion affirmative, l'urobilinurie est un indice de cholémie ? Nous souscrivons volontiers à cette affirmation ayant admis déjà que la bilirubinhémie et l'urobilinhémie précèdent toujours l'urobilinurie.

Enfin comment expliquer la bilirubinurie ? Est-il besoin d'admettre avec MM. Gilbert et Herscher, qu'il y a sidération du rein ? Nous ne le pensons pas et nous verrons plus loin, que ce fait trouve son explication dans une donnée nouvelle bien mise en lumière par MM. Ambard, A. Weill et Chabanier, et appliquée aux pigments biliaires par M. Brulé. A.

l'instar de ce dernier auteur, retenons donc seulement ce fait que lorsque la cholémie est faible, l'urobiline apparaît dans l'urine. Si la cholémie augmente l'urobiline disparaît et fait place à la bilirubine.

CHAPITRE VI

Théorie hématique

Cette théorie, qui admet la transformation sans intervention d'aucun organe, directement dans les vaisseaux, de l'hémoglobine en urobiline avait déjà été énoncée par le professeur Hayem en 1877. Il avait écrit en effet ; « en cas d'action destructive
« des globules rouges, une partie de l'hémoglobine
« détruite forme de l'urobiline même lorsque le foie
« serait parfaitement sain. »

Lorsqu'apparurent les ictères hémolytiques, cette théorie hématique sembla trouver là une confirmation éclatante. Aussi de nombreux auteurs et en particulier M. J. Troisier l'étendirent et à un grand nombre d'urobilinuries. Ce dernier auteur a émis l'hypothèse que dans un certain nombre de maladies où l'on pouvait noter de l'urobilinurie (asystolie, pneumonie, saturnisme subaigu, intoxication chloroformique), il devait y avoir en même temps urobilinhémie par processus hémolytique.

Cette théorie s'appuyait sur trois ordres d'arguments :

1° L'apparition d'urobilinurie dans les cas d'intoxication par une substance hémolytique.

Lesné et Ravaut, ont en effet montré qu'après injection d'eau distillée ou de sérum globulicide, dans les veines d'un animal on peut suivant la dose de sérum injectée, voir apparaître dans l'ordre croissant l'urobilinurie, l'urobilinurie jointe à la cholurie et enfin l'hémoglobininurie.

2° D'autre part, on a montré qu'*in vitro*, l'hémoglobine pouvait se transformer directement en urobiline sans passer par la bilirubine. « En partant de « l'hématine, Hoppe-Seyler, Le Nobel, Sieber et « Nenki, ont obtenu la réduction des urobilinoïdes « et Mac Munn a trouvé un corps identique à l'uro- « biline ordinaire en oxydant l'hématine par l'eau « oxygénée dans l'alcool sulfurique. »

3° Enfin, cliniquement et expérimentalement, on a montré la possibilité de la transformation *in vivo* de l'hémoglobine en urobiline dans certains foyers hémorragiques : purpura chronique (Gaucher et Joltrain), hémorragie méningée (Froin), hémothorax, ascite traumatique.

Que faut-il penser de tous ces arguments ? Nous devons ici distinguer deux groupes de faits. Dans un premier groupe il est absolument certain que l'hémolyse est à l'origine même de l'urobilinurie. C'est le cas des ictères hémolytiques. MM. Widal, Abrami et Brulé ont en effet montré les rapports qui existaient entre l'hémolyse et la biligénie extra-hépatique.

Voici ce qu'écrivaient ces auteurs en 1911 au Congrès de médecine de Lyon : « La mutation de
« l'hémoglobine en urobiline est depuis longtemps
« démontrée dans les vieux exsudats hémorragiques
« du tissu cellulaire sous-cutané. Langhans, Quincke,
« y ont trouvé de la bilirubine. L'hématoïdine qu'on
« y avait autrefois décelée est assimilée aujourd'hui
« au pigment normal de la bile. Lorsqu'on injecte
« dans le tissu cellulaire sous-cutané du sang défi-
« briné comme l'a fait Quincke on trouve de la bili-
« rubine et de l'urobiline dans le foyer et dans les
« zones avoisinantes... »

« Ces faits établissent suffisamment la réalité
« d'une formation de pigments biliaires bilirubine
« et urolubine aux dépens d'hémoglobine extravasée
« en dehors de toute intervention hépatique.

« Dès lors on est en droit de penser qu'un sem-
« blable processus se produit dans l'organisme au
« cours des ictères hémolytiques. »

Il convient de rappeler que dans ce dernier cas on observe de l'urobilinurie qui ne sera jamais accompagné de cholalurie. L'ictère hémolytique est en effet par excellence un ictère dissocié, l'hémoglobine étant incapable de donner des sels biliaires s'il lui est possible d'être à l'origine des pigments.

L'origine sanguine de l'urobiline ne fait donc aucun doute dans le cas d'ictères hémolytiques.

Est-ce à dire qu'il faille comme M. Troisier penser que dans beaucoup de cas où il y a urobilinurie il y a peut-être hémolyse exagérée et dès lors rapporter

à cette hémolyse problématique l'urobilinurie? Nous ne le croyons pas car il y a là une exagération manifeste.

Après l'apparition des ictères hémolytiques acquis, on a voulu voir de l'hémolyse partout. En réalité, les faits d'hémolyse sont plus rares qu'on ne l'a cru et c'est seulement aux ictères hémolytiques vrais, tels que les ont définis MM. Widal, Abrami et Brulé qu'il faut réserver l'origine hématique de l'urobiline.

Ce qui d'ailleurs prouve bien que l'hémolyse n'est pas en cause dans les faits invoqués par M. Troisier, c'est que l'examen des urines dans ces cas décèle de la cholalurie. Or, cette cholalurie, explicable par une altération hépatique, est incompatible avec la théorie hémolytique, l'hémoglobine, nous l'avons déjà dit, étant incapable de donner des sels biliaires.

Dans un deuxième groupe de faits, il s'agit de la présence d'urobiline dans des foyers d'épanchement hémorragique.

Y a-t il rapport de cause à effet? Les preuves apportées sont loin d'être décisives. Carrie a en effet montré, que grâce à la grande diffusibilité de l'urobiline on pouvait trouver ce pigment dans des épanchements non hémorragiques.

Le fait de le trouver dans un épanchement hémorragique n'implique donc pas qu'il ait pour origine le foyer hémorragique lui-même. D'autre part il est à remarquer que dans les faits rapportés par MM. Widal et Joltrain, Guillain et Troisier, ou bien

la recherche de l'urobilinurie et de l'urobilinhémie n'avait pas été faite, ou bien le malade présentait en outre une forte urobilinhémie et une urobilinurie intense.

De tout cela il ressort qu'il n'est pas prouvé que l'urobiline ait pu se former sur place, et l'on peut tout aussi bien admettre que formé ailleurs, ce pigment ait diffusé dans l'épanchement hémorragique comme il diffuse dans les autres liquides de l'organisme.

Nous devons donc conclure que la théorie hémattique vraie quant aux ictères hémolytiques est nullement démontrée pour tous les autres cas pathologiques où l'on trouve de l'urobilinurie.

TROISIÈME PARTIE

CONCEPTION ACTUELLE DE L'ORIGINE DE L'UROBILINE

GÉNÉRALITÉS

La discussion des théories précédentes, l'analyse méthodique des arguments présentés en leur faveur, la comparaison avec les faits cliniques et expérimentaux, enfin une étude approfondie des ictères depuis 1907 ont amené M. Brulé à concevoir d'une manière un peu particulière l'origine de l'urobiline.

Certes beaucoup de points acquis antérieurement restent vrais et sont conservés dans la théorie nouvelle, mais des faits inexplicables jusqu'alors s'éclaircissent maintenant d'un jour nouveau, et s'il ne s'agit encore que d'une hypothèse, au moins a-t-elle le mérite de s'accorder avec les récentes acquisitions expérimentales et cliniques, ce que ne pouvaient plus faire les théories anciennes.

Dans l'histoire de l'urobiline à travers l'organisme

quatre grands faits sont absolument acquis et démontrés ; ce sont :

1° Les rapports chimiques de l'urobiline et de la bilirubine ;

2° La coexistence d'urobilinurie et de bilirubinémie ;

3° La coexistence d'urobilinurie et d'urobilinhémie ;

4° Le parallélisme de l'urobilinurie et de la cholalurie.

Nous les avons déjà étudiés au cours de ce travail.

Partant de ces faits, on peut donc concevoir les choses de la manière suivante :

On sait que par réduction on peut passer de la bilirubine à l'urobiline. Cette mutation est possible *in vitro* et probable *in vivo*. Si donc, il y a rétention de pigments biliaires vrais dans l'organisme, deux cas peuvent se présenter : ou bien la cholémie est légère et la bilirubine transformée en urobiline passe sous cette forme dans l'urine, ou bien il y a forte cholémie et la bilirubine passe en nature dans les urines.

En outre, ce qui prouve bien que l'urobilinurie dépend de la rétention biliaire, on note fréquemment de la cholalurie, cholalurie qui débutant avec l'urobilinurie, se poursuit en augmentant avec la bilirubinurie.

Trois faits sont maintenant à expliquer :

Pourquoi la bilirubine se transforme-t-elle dans

certains cas et généralement quand la cholémie est peu intense en urobiline ?

Où se fait cette transformation de la bilirubine ?

D'où vient cette bilirubine ?

CHAPITRE PREMIER

La bilirubine et son seuil d'excrétion Sa mutation en urobiline

Le premier fait trouve son explication dans une notion imaginée par Claude Bernard pour le glucose, et par Magnus pour les chlorures, et récemment reprise et bien mise en lumière par MM. Ambard, A. Weill et Chabanier. C'est la notion du seuil d'excrétion.

Ces auteurs ont montré que les substances qui passaient à travers le filtre rénal pouvaient être divisées en trois groupes: les substances sans seuil d'excrétion, les substances avec seuil d'excrétion et les substances diffusées.

Nous laisserons volontairement de côté ces dernières dont nous n'avons pas à nous occuper ici.

Dans le premier groupe, il s'agit de substances qui ne peuvent à l'état normal exister dans le sérum, que comme substance véhiculée vers le rein pour y être éliminée à quelque taux que soit cette substance dans le sérum. Ce sont des substances excrémentielles, sans seuil d'excrétion, le rein en débarrassant

le sang dès formation. Les types en sont, l'urée, l'acide urique et éventuellement, le bleu de méthylène, les divers médicaments, etc. etc... Il est évident que dans ce cas, sauf trouble pathologique, le débit de cette substance par le rein est conditionné par le taux de cette même substance dans le sang.

Dans un deuxième groupe il s'agit de substances qui peuvent s'accumuler dans le sang jusqu'à un taux au delà duquel le rein débarrasse le sang de l'excédent de la substance accumulée. On a fort justement comparé ce mécanisme à celui d'un bassin à surverse, la surverse se produisant quand le niveau affleure le seuil du conduit vidangeur.

Ces substances qui ne sont excrétées que lorsqu'elles ont atteint une certaine concentration dans le sang présentent donc un seuil d'excrétion. Ce sont des substances utiles à la vie cellulaire à l'inverse des substances précédentes qui sont excrémentitielles. Les types en sont le glucose, les chlorures.

On peut donc avec Magnus appeler seuil d'excrétion « le taux au-dessus duquel commence la sécrétion de la substance envisagée et au-dessous duquel elle cesse ».

Cette théorie des substances à seuil d'excrétion a été appliquée par M. Brulé aux pigments biliaires.

Normalement, il y a ainsi que l'ont dit MM. Gilbert et Herscher de la bilirubine dans le sang, c'est la cholémie physiologique. Mesuré par le procédé de ces auteurs, le taux normal de la bilirubine dans le

sérum serait de 1/40.000. Surviennent une rétention biliaire due à une cause quelconque, le taux de la bilirubine dans le sang augmentera sans cependant atteindre son seuil d'excrétion. Mais, l'état normal est déjà troublé.

Pour rétablir l'équilibre que la surverse rénale ne modifie pas encore l'organisme transformera, réduira cet excès de bilirubine en urobiline, pigment moins toxique, et plus diffusible.

Si la rétention biliaire devenant plus intense la concentration de la bilirubine dans le sang augmente encore, le seuil d'excrétion est atteint et la bilirubine passe en nature dans l'urine.

Ce fait physiologique rend compte de cette constatation clinique, aux faibles rétentions biliaires correspond l'urobilinurie, aux fortes rétentions biliaires correspond la bilirubinurie.

Ce mécanisme si simple en apparence amène naturellement à se demander s'il ne serait pas possible d'établir à quel taux de bilirubine dans le sang correspond son seuil d'excrétion. Inversement, on pourrait s'il y avait là des données fixes et immuables, dès l'apparition de la bilirubine connaître le taux de la bilirubinhémie. Mais en pratique, il en va tout autrement. M. Ambard a montré qu'à l'inverse des constantes les seuils ont pour caractères physiologiques d'être mobilisables et mobilisables indépendamment les uns des autres et d'obéir à l'action du système nerveux.

De plus, « il est à noter que les seuils étant mobiles

« les substances accidentellement excrémentitielles
« jouissent d'un privilège spécial, elles peuvent dans
« le cas d'un apport considérable de ces substances
« dans l'organisme ou d'une altération des constantes
« sécrétoires s'éliminer en très grande quantité, sans
« exiger une surcharge excessive dans le sang, grâce
« à un abaissement automatique du seuil, qui réalise
ipso facto une augmentation de l'excès sur le seuil »
(Ambard).

On conçoit dès lors à quelles variations individuelles peut être soumis le seuil d'excrétion de la bilirubine. La encore un cadre étroit et rigide ne peut être imposé.

MM. Gilbert et Herscher dans leur mesure de la cholémie, M. Brulé dans ses diverses recherches ont vu en effet que suivant l'espèce animale, suivant les individus d'une même espèce le taux de bilirubine dans le sang qui commandait l'urobilinurie était très variable, ce qui prouvait bien l'inconstance du seuil d'excrétion de cette substance.

De tout ceci, il reste à retenir que la biliburine est une substance à seuil d'excrétion existant normalement dans le sang au taux de $1/40.000$, qu'à son augmentation pathologique et progressive correspondent deux phases, une première où, le seuil d'excrétion n'étant pas atteint, il y a transformation en une substance moins toxique et plus diffusible, l'urobiline; que dans une deuxième phase le seuil d'excrétion est atteint et il y a directement passage de la bilirubine dans l'urine.

Ici, il faut ajouter que les deux phases ne sont pas nettement tranchées, mais qu'il y a une période de passage où transformation de l'urobiline par l'organisme et excrétion de la bilirubine se font simultanément.

C'est seulement quand les réactions de défense de l'organisme sont affaiblies que la transformation en urobiline ne se fera plus.

Cette notion du seuil d'excrétion explique encore pourquoi les expériences de Fischler que nous avons relatés sont fausses. Cet auteur opérait sur le chien, chez qui le seuil d'excrétion de la bilirubine est extrêmement bas ainsi que l'a montré M. Brulé. Il nous paraît nécessaire de rapporter ici les expériences de cet auteur d'une part, parce qu'elles achèvent de ruiner la théorie entéro-hépatique ; d'autre part, parce qu'elles mettent bien en lumière la mobilité des seuils ainsi que nous l'avons rapporté plus haut.

En intoxiquant des chiens de diverses manières : par des sérums hépatotoxiques (Lemierre et Brulé), par des corps hémolysants et hépatotoxiques comme la toluyène diamine, par des composés chimiques lésant électivement le foie comme l'acide picrique ou le phosphore, enfin en créant des rétentions mécaniques par obstruction des voies biliaires, quel que soit le procédé employé, M. Brulé a toujours vu se succéder les phénomènes suivants. Le quatrième jour la bilirubine et la bilirubine seule pouvait être décelée dans l'urine, et ce n'est seulement que le

dixième jour qu'apparaissait l'urobiline, qui coexistait avec la bilirubine, celle-ci d'ailleurs étant toujours en beaucoup plus grande proportion.

Ce fait s'explique par le niveau extrêmement bas du seuil d'excrétion de la bilirubine chez le chien. Il n'y a pas pour ce pigment un barrage au niveau du rein aussi élevé que chez l'homme, et l'élimination peut se produire immédiatement. Comment expliquer l'apparition d'urobiline au dixième jour. Il nous paraît (et hâtons-nous de le dire ce n'est qu'une hypothèse et une hypothèse personnelle) possible de penser que la transformation en urobiline est un procédé superflu au début. Il n'entre en ligne de compte que lorsque le taux de la bilirubine dans le sang s'élevant plus vite que le débit rénal ne peut l'abaisser oblige l'organisme à se défendre par cette transmutation. Tout ce qui vient d'être dit est relatif au chien. Chez le lapin M. Brulé a constaté que le seuil d'excrétion de la bilirubine était approximativement analogue à celui de l'homme.

Les expériences de Fischler qui concluaient ainsi du chien à l'homme sont dès lors dénuées de valeur.

CHAPITRE II

Lieu de la mutation de la biliruline en urobiline

Il nous faut maintenant nous demander où se fait la transformation de la bilirubine en urobiline. Nous avons dit que c'était là un processus de défense de l'organisme qui transformait une substance à seuil d'excrétion élevé en substance moins toxique et plus diffusible. La toxicité moindre de l'urobiline et sa plus grande diffusibilité ont été prouvées par des expériences d'Achard et Morfaux et de Lemaire.

Ce rôle de transformation ne semble dévolu à aucun organe en particulier et tous les tissus qui subissent l'imprégnation pigmentaire peuvent sans doute y prendre part. Faisons remarquer ici que dans ce terme de tissus nous comprenons le sang.

Ce rôle des tissus avait été établi par la théorie histogène que nous faisons nôtre, mais ce que la théorie histogène n'avait pas expliqué, c'étaient d'une part l'inconstance de la transformation de la bilirubine en urobiline, d'autre part les causes de la rétention pigmentaire.

La notion du seuil d'excrétion explique le premier fait en même temps qu'elle fait tomber l'objection faite à la théorie histogène et dont nous avons déjà parlé.

Si le seuil d'excrétion de la bilirubine est bas, le processus de défense tissulaire sera superflu et la transformation de la bilirubine en urobiline ne se fera pas. De même si le seuil d'excrétion est élevé et si par une forte imprégnation pigmentaire les processus de défense des tissus sont annihilés, la bilirubine passera seule dans l'urine avec un débit d'autant plus grand que sa concentration dans le sang sera plus élevée au-dessus du seuil d'excrétion.

Qu'on nous permette ici une hypothèse imagée et qui nous est personnelle. Le rôle des tissus n'est si l'on veut qu'un rôle d'attente au début de l'ictère, de même qu'ils donnent au déclin le coup de balai final.

Dans le premier cas ils suppléent au rein dont l'heure d'agir n'est pas encore venue parce que sa perméabilité à la bilirubine exige que le seuil d'excrétion de cette substance soit atteint. Dans le deuxième cas, c'est le phénomène inverse : l'heure du rein est passée, le taux de la bilirubine dans le sang est descendu au-dessous du seuil d'excrétion et les tissus achèvent le nettoyage en transformant en urobiline la bilirubine qui est en excédent du taux physiologique.

Tel est le rôle des tissus dans la genèse de l'urobiline.

CHAPITRE III

Origine de la bilirubine

Un troisième point nous reste à éclaircir, c'est celui de l'origine même de cette bilirubine qui par dégradation donne l'urobiline et l'urobilinogène.

Cette question de la biligénie et des rétentions biliaires a été fort bien étudiée par M. Brulé dont nous exposerons les vues.

La théorie classique admet que le foie est l'organe producteur de la bile dont l'écoulement serait empêché, en cas d'ictère par rétention, par une obstruction des canaux biliaires. Cette obstruction pourrait siéger à n'importe quel niveau, cholédoque, hépatique, canaux extra-hépatiques, canalicules intra-hépatiques, et serait due soit à leur obstruction par un corps étranger ou à leur compression par une tumeur, soit à l'inflammation de ces canalicules, soit enfin comme l'explique Hanot à une dislocation de la travée hépatique.

Certes il y a des cas incontestables d'obstruction des voies biliaires, obstruction par calcul, par tumeur, ou fait beaucoup plus rare par angiocholite ascen-

dante. Dans ce cas on comprend que pigments et sels biliaires ne pouvant plus passer dans l'intestin soient repris par la circulation générale et diffusent dans les tissus. Rien à la rigueur ne pourrait rendre impossible ici l'hypothèse classique de la biligénie hépatique.

Mais, si la bile se formait toujours dans le foie comment expliquer les faits suivants ?

En premier lieu, l'étude des ictères hémolytiques a montré à MM. Widal, Abrami et Brulé qu'il s'agissait là d'ictères dissociés, les sels et les pigments biliaires ayant une destinée toute différente. Comment expliquer, si la cellule hépatique sécrète la bile, qu'elle puisse sécréter uniquement les pigments ou les sels biliaires ? De plus, s'il s'agissait comme l'ont prétendu Stadelmann, Minkowsky, Naunyn, de rétention intra-hépatique, on s'expliquerait mal le passage des sels biliaires dans l'intestin et la rétention des pigments. On est donc obligé d'admettre un autre mécanisme. S'appuyant sur les travaux de Langhans, Quincke, Sabrazès et Muratet, Bard, Milian, Froin, qui avaient constaté des pigments biliaires dans les épanchements sanguins en voie de résorption, MM. Widal, Abrami et Brulé ont soutenu que dans les ictères hémolytiques, sans aucune intervention du foie, l'hémoglobine en excès peut se transformer en bilirubine en divers points de l'organisme.

Les expériences récentes de Whipple et Hooper qui, supprimant la fonction hépatique chez un chien,

voient cependant après injection de sang laqué apparaître aussi rapidement que chez le chien normal des pigments biliaires dans l'urine sont venues donner une éclatante confirmation aux idées de MM. Widal, Abrami et Brulé.

C'est donc là un premier fait de biligénie extra-hépatique. Déjà on peut être en droit de s'étonner que la bile ait dans l'organisme plusieurs foyers de formation car si l'on admet la biligénie hépatique, d'accord en cela avec les classiques, dans les cas d'ictère par rétention, on ne peut à coup sûr l'admettre comme nous venons de le voir dans les ictères hémolytiques.

Il ne semble pas qu'il y ait dans l'organisme des organes aussi nettement différenciés que le sang et le foie qui forment des éléments absolument identiques. Chaque organe de même nature histologique est plutôt spécialisé dans une fonction créatrice.

Il paraît donc déjà difficile d'admettre une biligénie hépatique et une biligénie extra-hépatique. Mais la biligénie extra-hépatique n'existe pas seulement dans les ictères hémolytiques comme nous l'allons voir.

En effet, la théorie classique, où tout ictère par rétention est dû à une obstruction des voies biliaires, se trouve actuellement en opposition formelle avec les faits suivants.

En premier lieu l'angiocholite ascendante admise comme *primum movens* de l'obstruction des voies biliaires par inflammation est moins fréquente qu'on

ne le pense et de nombreuses observations cliniques ont montré à MM. Lemierre et Abrami qu'il fallait souvent invoquer l'infection sanguine descendante. Alors, il devient difficile de penser que l'infection ait pu se localiser sur les voies biliaires sans léser au préalable la cellule hépatique. Ces lésions de la cellule hépatique sont souvent si légères que la preuve anatomo-pathologique en est difficile à faire. Mais la preuve clinique est apportée par la constatation d'ictères dissociés. Les travaux de MM. Lemierre et Brulé, Abrami et Gautier, Brault et Garban et surtout de M. Brulé ont mis en pleine lumière l'existence de ces ictères. Si les voies biliaires intra ou extra-hépatiques étaient obstruées, elles le seraient aussi bien pour les sels que pour les pigments. Leur dissociation montre que la lésion siège plus haut que les voies biliaires, dans la cellule hépatique même. La première conclusion qui s'impose c'est que très souvent les canaux biliaires sont sains et c'est la cellule hépatique qui est touchée. Certains auteurs, sans contester cette lésion de la cellule hépatique ont pensé, s'appuyant en cela sur la physiologie classique du foie, que le processus irritatif aboutirait à une hypersécrétion de la bile dont la pléiochromie favoriserait la résorption. Cette conception conduit à cette erreur physiologique que dans l'ictère grave alors que l'étude anatomo-pathologique montre une destruction totale de la cellule hépatique il y aurait néanmoins exagération des fonctions normales de la cellule hépatique. D'autre part, l'étude

des autres fonctions hépatiques montre qu'il s'agit dans ces cas non d'un hyperfonctionnement, mais d'une insuffisance.

Comment admettre dès lors qu'un organe insuffisant augmenterait son pouvoir sécrétoire ?

L'insuffisance hépatique, s'il est vrai que la cellule hépatique sécrète la bile, devrait conduire à l'hypochole et à l'acholie. Or l'hypochole et l'acholie sont très rares et ne pourraient plus expliquer l'ictère.

Elles n'expliqueraient pas davantage les ictères dissociés. Voilà la notion classique de la sécrétion de la bile par le foie profondément ébranlée.

Expérimentalement elle s'appuie sur les expériences de Minkowsky et Naunyn. Ces auteurs en intoxiquant par l'hydrogène arsénié des canards ou des oies, montrent que chez les animaux sains on observe de l'hémoglobinurie avec de la polycholie alors que chez les animaux hépatectomisés la polycholie n'existerait pas. Il n'y aurait que de l'hémoglobinurie. Ils concluent de ce fait qu'en l'absence du foie le pigment sanguin n'a pu être transformé en biliverdine.

M. Brulé en étudiant ces expériences leur objecte qu'il s'agit d'ictère hémolytique et non d'ictère hépatique, l'hydrogène arsénié étant un poison hémolytique. S'appuyant alors sur des expériences d'hémolyse faites par Lesné et Ravaut il donne de l'expérience de Minkowsky l'explication suivante : « Ce n'est pas « la suppression du foie qui commande l'apparition

« d'hémoglobine plutôt que de bilirubine dans les
« urines, puisque le même phénomène s'observe
« chez des animaux dont le foie est indemne. C'est
« simplement la résistance générale de l'organisme
« qui est considérablement diminuée par l'hépatéc-
« tomie ».

Enfin, nous avons vu plus haut que les expériences de Whipple et Hooper ont montré que la biligénie pouvait être extra-hépatique et se faire dans n'importe quel point de l'organisme par réduction progressive de l'hémoglobine.

Ainsi, ne concordant ni avec les faits cliniques, ni avec les faits expérimentaux, la notion de la sécrétion de la bile par la cellule hépatique semble devoir quitter le trône sur lequel l'avaient assise les cliniciens et les physiologistes.

Il ne suffit pas de renverser, il faut bâtir.

Et M. Brulé donne l'ingénieuse explication suivante : le foie et le rein sont deux organes dont la comparaison s'impose. De même que ce dernier organe d'excrétion, peut quand sa cellule devient insuffisante laisser filtrer électivement urée ou chlorures, de même le foie doit être considéré comme un organe d'excrétion pour la bile.

Son imperméabilité pour les sels ou pour les pigments biliaires, ou pour les deux, quand sa cellule est devenue insuffisante explique les ictères dissociés.

Enfin, de même que l'urée ou les chlorures arrivent préformés au rein, de même et l'étude des ictères par insuffisance hépatique le prouve, les éléments cons-

titutifs de la bile doivent arriver préformés au rein.

Ainsi donc, biligénie extra-hépatique pour les ictères hémolytiques, biligénie extra-hépatique pour les ictères par insuffisance hépatique, pourquoi penser qu'il pourrait y avoir une biligénie hépatique pour les ictères par obstruction des voies biliaires ? D'autant plus que dans ces cas, il existe souvent par retentissement des lésions légères de la cellule hépatique.

Il faut donc admettre que les éléments de la bile se forment ailleurs que dans le foie, sans doute dans les tissus et dans le sang circulant. Et cette notion explique encore la cholémie physiologique.

CHAPITRE IV

La Cholémie et l'Urobilinurie

Avant de conclure il nous paraît utile d'établir une rapide comparaison entre la cholémie et l'urobilinurie. Nous avons vu que par ce mot MM. Gilbert et Hirscher traduisaient la présence normale et pathologique de bilirubine dans le sérum sanguin. Nous avons vu aussi que l'urobilinurie était toujours précédée d'une hypercholémie, d'une augmentation de la cholémie physiologique. De l'augmentation progressive de la bilirubine dans le sang découlent les deux phases du syndrome urinaire des ictères, urobilinurie puis bilirubinurie.

M. Chevrier a pensé alors qu'il vaudrait mieux au lieu de rechercher l'urobilinurie mesurer directement la cholémie puisque celle-ci se traduit par celle-là.

Nous ne le pensons pas. D'abord il est singulièrement plus facile de rechercher l'urobiline par les procédés que nous avons indiqués, que de recourir à un dosage minutieux de la bilirubine dans le sang pour savoir si elle est en augmentation sur son taux physiologique.

Ensuite si l'augmentation de bilirubine dans le sang se traduit toujours par l'apparition d'urobiline dans les urines, ou de bilirubine, le corollaire n'est pas nécessairement vrai. M. Brulé a constaté que chez le chien, la bilirubine pouvait apparaître dans les urines alors que la bilirubinhémie était encore normale. De même chez l'homme le même auteur a vu l'urobilinurie apparaître alors que le taux de la bilirubine dans le sang ne dépassait pas la cholémie physiologique.

Comment expliquer cette double constatation qui à première vue semble en contradiction avec la théorie que nous avons soutenue. L'interprétation en est facile. En premier lieu, la rapidité de la transformation de l'excédent de bilirubine en urobiline peut être telle que la bilirubine n'a pas le temps de s'accumuler dans le sérum sanguin. On pourra donc trouver de l'urobilinurie sans cholémie augmentée. En second lieu M. Ambard a montré que le rein avait le pouvoir de concentrer les substances qu'il éliminait (urée, sucres). Ces substances se trouvent donc dans l'urine à une concentration bien supérieure à celle qu'elles ont dans le sang. On peut donc concevoir qu'une certaine quantité d'urobiline dans l'urine corresponde à une augmentation infinitésimale du taux de la cholémie. Mais à ce facteur s'ajoute cet autre que l'urine représente au bout de vingt-quatre heures la filtration au niveau du rein de 130 litres de sang environ. On conçoit dès lors quelle est la différence de concentration dans les deux liquides de

l'urobiline, et combien sa recherche est facilitée dans l'urine où elle se trouve à sa concentration optima.

Et ceci nous permet de dire que l'urobilinurie sera bien comme l'ont pensé MM. Gilbert et Herscher un indice de cholémie, et souvent même d'une cholémie qu'il serait difficile de mettre en évidence par ses procédés de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin.

Nous pouvons donc maintenant résumer la conception nouvelle de l'origine de l'urobiline dans les quelques propositions suivantes :

1° La bilirubine est un pigment provenant de la réduction progressive de l'hémoglobine. Elle existe normalement dans le sang circulant (cholémie physiologique) à un taux de concentration x .

Elle offre pour caractère remarquable de présenter un seuil d'excrétion ;

2° Si la bilirubine vient à augmenter dans le sang, sans que cependant le seuil d'excrétion soit atteint, l'organisme se débarrassera de l'excès en le transformant en un pigment moins toxique et plus diffusible, l'urobiline.

Si le seuil d'excrétion de la bilirubine est atteint, elle passera en nature dans les urines ;

3° La mutation de la bilirubine en urobiline se fait dans l'ensemble de l'organisme, dans la plupart des tissus ;

4° La bilirubine et probablement aussi les sels biliaires, contrairement à la théorie classique, ne sont ni formés ni synthétisés par le foie. Leur genèse

est dans les tissus et le sang circulant. Le foie n'est qu'un organe d'excrétion, analogue au rein et présentant comme lui le caractère de devenir électivement imperméable à l'une des substances qu'il est chargé de retirer de la circulation.

QUATRIÈME PARTIE

Valeur seméiologique de l'urobilinurie

GÉNÉRALITÉS

Il nous reste maintenant à nous demander quelle valeur clinique il faut attribuer à ce symptôme, l'urobilinurie.

Hâtons-nous de dire d'abord pour n'en plus reparler que contrairement à l'assertion de certains auteurs, nous ne croyons pas à l'existence d'urobilinurie physiologique.

Nous avons systématiquement recherché l'urobilinogène par la benzaldéhyde-réaction dans les urines fraîchement émises des sujets sains et nous ne l'avons jamais rencontré.

Il n'y a donc pas pour nous d'urobilinurie physiologique.

L'urobiline étant dès lors uniquement pathologique, quels troubles traduit-elle ? Nous avons laissé entendre dans le précédent chapitre que si la bilirubine était formée en dehors du foie elle pouvait en

chemin rencontrer deux obstacles à son évacuation. Un premier obstacle vient de l'obstruction par calcul ou par compression de voies biliaires ou par inflammation de ces mêmes voies biliaires.

Un deuxième obstacle siège dans la cellule hépatique même quand celle-ci est devenue insuffisante, imperméable.

Enfin il peut y avoir une troisième cause de rétention de la bilirubine. Dans le cas d'hémolyse exagérée, s'il n'y a pas obstacle à proprement parler, il y a excès dans le sang circulant de pigments à éliminer, et le rein devient alors auxiliaire du foie pour retirer de la circulation une substance devenue par son abondance un danger pour l'organisme.

L'urobilinurie, premier phénomène de défense avant que le seuil d'excrétion de la bilirubine soit atteint, traduira la lutte de l'organisme contre l'hypercholémie.

Nous devons donc étudier : l'urobilinurie dans les ictères par obstruction des voies biliaires ;

L'urobilinurie dans les ictères par insuffisance hépatique ;

L'urobilinurie dans les ictères hémolytiques.

CHAPITRE PREMIER

Urobilinurie dans les ictères par obstruction des voies biliaires

Trois causes peuvent conditionner l'obstruction des canaux biliaires en supprimant la lumière de ces canaux. Ce sont les calculs, les tumeurs, et l'inflammation, ce dernier phénomène plus rare qu'on ne l'avait cru jusqu'ici.

S'il s'agit d'obstruction par calcul, les signes de l'ictère sont d'emblée portés au maximum. Dans les urines hautes en couleur, on est étonné de ne trouver que bien rarement de l'urobiline, si cet examen n'a pas suivi immédiatement les premières manifestations de l'obstruction. Et c'est souvent le cas, les malades ne se présentant au médecin que quelques jours après le début de l'ictère.

La pathogénie de ce fait est aisée à comprendre. Rapidement en effet, et même d'emblée bien souvent, l'obstruction devient totale. La bilirubine s'accumule dans le sang où sa concentration s'élève vite au-dessus du seuil d'excrétion, en même temps que la réaction de défense de l'organisme est annihilée

par l'afflux de pigments toxiques. Que le calcul vienne à être éliminé, la bilirubine atteindra rapidement un taux de concentration inférieur à celui qui régit son seuil d'excrétion et l'urobilinurie apparaîtra. C'est ce que l'on constate tous les jours. L'apparition de l'urobulinurie sera donc d'un pronostic favorable au cours d'un ictère lithiasique puisqu'elle indiquera que les voies biliaires sont redevenues perméables.

Ce que nous venons de dire s'applique aussi aux cas de compression brusque des voies biliaires par une tumeur de voisinage.

Dans le cas contraire de compression lente par une tumeur ou dans le cas d'angiocholite, l'obstruction n'étant pas d'emblée portée à son maximum, on verra, en examinant les urines, apparaître d'abord de l'urobilinurie, bien souvent avant même que la teinte ictérique des téguments soit notablement marquée.

La défense de l'organisme se traduit par la transformation de la bilirubine en excès, qui ne peut être encore éliminée en nature par le rein vu son seuil d'excrétion élevé.

A un degré de plus, urobiline et bilirubine coïncideront dans l'urine ; enfin l'urobiline disparaîtra pour reparaitre quand l'inflammation obstructive aura cessé ou que la main du chirurgien aura supprimé la tumeur cause de la rétention.

Il faut dire ici, et ceci a une extrême importance pour parfaire le diagnostic, qu'il faut toujours prati-

quer en même temps la recherche des sels biliaires. On doit toujours se trouver ici en présence d'ictères totaux, l'obstruction étant égale pour les sels et pour les pigments.

Donc cholalurie progressive d'une part, urobilinurie puis bilirubinurie d'autre part, seront la signature urinaire de cette classe d'ictères.

CHAPITRE II

L'urobilinurie dans les ictères par insuffisance hépatique

Nous avons dit à la suite de quelles notions on était arrivé à admettre la fréquence de l'insuffisance de la cellule hépatique et son rôle dans la production des ictères. Mais, ici, on le conçoit, il y aura toute une gamme de tonalités dont on trouvera l'équivalent à l'examen des urines. Entre la teinte rose de l'urobiline en quantité minime et les teintes cuivrées de la bilirubine se disposera toute une gamme chromatique dont chaque ton correspondra à une atteinte plus profonde de la cellule hépatique.

Aux insuffisances éphémères correspondront les subtiles fluorescences de l'urobiline, aux troubles graves et souvent durables, les anneaux polychromes de Gmelin.

En dehors de l'urobilinurie il conviendra de rechercher aussi la cholalurie par la réaction de Hay. On pourra ainsi non seulement confirmer l'insuffisance hépatique décelée par l'urobilinurie, mais encore s'éclairer sur la cause de la rétention biliaire

par la constatation d'un ictère dissocié. On peut classer toutes les maladies capables de léser la cellule hépatique sous trois grands chefs : Les maladies du foie proprement dites, les infections générales et les intoxications.

Dans les maladies du foie, cirrhoses alcooliques, cirrhoses biliaires, foie cardiaque, hépatites tuberculeuses, on peut observer tous les degrés de la rétention biliaire. Les recherches de MM. Brulé et Garban et nos recherches personnelles dans le service de M. le professeur Widal à l'hôpital Cochin nous ont montré que dans tous les cas sus-mentionnés, on peut par la benzaldehyde réaction et par la recherche des sels biliaires dans l'urine au moyen de la réaction de Hay faite concurremment mettre en évidence la présence d'urobiline et de sels biliaires dans les urines, alors que les symptômes d'ictère sont peu apparents.

Dans un cas récent, nous avons même vu, au jour le jour, chez une asystolique avec foie cardiaque, l'augmentation de l'urobilinurie être suivie de l'apparition d'une teinte subictérique des téguments. Dans ce dernier cas, nous n'avons jamais trouvé de sels biliaires dans les urines. La constatation de cet ictère dissocié, et des cas semblables ne sont pas rares dans les maladies du foie, prouve bien qu'il s'agit là d'une lésion frappant la cellule hépatique.

Nous avons de même recherché systématiquement par le réactif d'Ehrlich à la benzaldehyde et la réaction de Hay, la présence d'urobilinogène et de sels

biliaires chez la plupart des malades qui entraient dans le service.

Or si nos recherches ont été souvent négatives nous avons constaté, d'accord en cela avec les travaux de MM. Brulé et Garban que dans toute infection générale, susceptible de léser temporairement la cellule hépatique à un degré si minime soit-il, on peut trouver de l'urobiline dans les urines et souvent aussi des sels biliaires.

C'est surtout dans la pneumonie et MM. Lemierre et Abrami ont montré la fréquence des hépatites pneumococciques descendantes, que l'on peut déceler avec le plus de netteté l'urobilinurie. Si la rétention biliaire franche est rare dans la pneumonie, le subictère vrai y est plus fréquent, souvent même, la lésion de la cellule hépatique ne se manifeste pas autrement que par une légère urobilinurie avec ou sans cholalurie.

Nous avons pu faire les mêmes constatations et d'autres plus autorisées les avaient faites avant nous dans les fièvres typhoïdes, les gonococcémies, une septicémie streptococcique, etc...

Dans la fièvre typhoïde, Lemaire et de nombreux auteurs ont constaté que « l'urobilinurie légère au début, augmente pendant la période d'état, persiste tant que la fièvre est continue et devient plus abondante au moment des grandes rémissions thermiques (stade amphibole de Wunderlich) ».

De même, MM. Brulé et Garban sur 22 cas étudiés et suivis quotidiennement ont trouvé très sou-

vent dans l'urine, en même temps que des sels biliaires de l'urobilinurie. Il n'y avait pas toujours parallélisme entre les deux et leur dissociation a pu se montrer quelquefois ce qui prouve bien que la cellule hépatique est atteinte et non les voies biliaires.

Dans la grippe à forme thoracique, par recherche des sels biliaires dans l'urine MM. Benhamou et Voisin ont constaté leur présence fréquente traduisant l'insuffisance hépatique. Des autopsies pratiquées quelquefois leur ont montré un gros foie jaune décoloré ce qui confirmait les déductions cliniques.

Etudiant le syndrome hépatique dans le paludisme M. Benhamou a montré que la présence des sels biliaires dans les urines jointe aux autres modes de recherches de l'insuffisance hépatique indiquait que le foie était devenu déficient.

On peut donc dire que dans toute affection générale susceptible de léser plus ou moins profondément la cellule hépatique on pourra déceler cette lésion par la recherche de l'urobilinurie et de la cholalurie. Si la lésion est suffisamment intense pour que l'ictère franc apparaisse, l'urobilinurie cédera le pas à la bilirubinurie. C'est le cas de tous les ictères infectieux et de la spirochétose ictéro-hémorragique en particulier.

Dans les intoxications, les mêmes observations ont pu être faites. Que la cellule hépatique subisse l'imprégnation toxique d'un produit chimique ou d'une toxine microbienne elle ne réagira pas diffé-

remment. Tout dépendra de la violence et de la durée d'action du poison.

Or nombreux sont les poisons chimiques qui lèsent électivement le foie. Les plus connus parce qu'ils sont les plus employés sont l'alcool, le phosphore, l'éther et le chloroforme. L'action de ce dernier poison avait été très discutée et MM. Castaigne, Quénu et Küss, Chevrier, René Bénard et Sorel, Gilbert et Chabrol attribuaient une origine hémolytique à l'ictère produit. Les recherches de MM. Brulé, Garban et Le Gal la Salle, basées sur la présence constante dans les urines non seulement de pigments mais aussi de sels biliaires ont montré qu'il s'agissait bien là d'ictère hépatique, même dans les cas légers.

A côté de ces poisons chimiques et des poisons microbiens on peut ranger toutes les toxines introduites par l'alimentation ou élaborées dans le tube digestif.

Or, nous l'avons dit, cette action toxique de poisons chimiques, ne diffère pas de l'action des toxines microbiennes. Et elle se traduira par les mêmes symptômes. Si elle est faible l'urobilinurie avec ou sans cholalurie seront les seuls signaux d'alarme, si elle est plus intense le subictère ou même l'ictère franc avec bilirubine dans l'urine pourra apparaître.

C'est bien là ce qu'ont constaté divers auteurs dans leurs recherches cliniques ou expérimentales.

MM. Brulé, Garban et Le Gal la Salle ont vu que l'intoxication chloroformique pouvait amener tous

les degrés d'insuffisance hépatique, depuis la légère insuffisance décrite par Auburtin et Pater et se traduisant urologiquement par l'urobilinurie et la cholalurie jusqu'à l'ictère grave chloroformique signalé par Hébert, Dupont et Quénu.

De même expérimentalement, M. Noël Fissinger et Lyon-Caen ont constaté que l'ictère toxique dû au phosphore pouvait prendre le type dissocié, ce qui prouve bien encore là l'insuffisance de la cellule hépatique.

Enfin expérimentalement encore, MM. Brulé, Javellier et Backeroot ont montré que l'ictère par injection d'acide picrique chez l'homme parcourait la même échelle de gravité que l'ictère chloroformique avec les mêmes signes révélateurs : urobilinurie dans les cas légers, bilirubinurie dans les cas intenses.

En dernier lieu, les ictères des femmes enceintes montrent le rôle de l'intoxication gravidique et là encore l'insuffisance hépatique fréquente se traduira par l'urobilinurie et la cholalurie.

Nous devons donc dire, que quelle que soit la cause qui la touche, infection ou intoxication, la cellule hépatique traduira sa souffrance, souffrance qu'il nous faudra rechercher par des moyens appropriés. L'ictère ou le subictère bien souvent nous la révéleront ; mais, souvent aussi, l'absence de signe tangible laisserait dans l'ombre la légère insuffisance du foie si la recherche de l'urobiline et des sels biliaires n'était là pour la déceler.

Mais ici, il faut bien savoir que l'urobilinurie ne mesurera pas cette insuffisance du foie. On la trouvera aussi bien dans le simple surmenage hépatique de Cassaët et Mongour qu'au début des ictères infectieux.

Et c'est précisément au moment où il semble qu'elle devrait être à son maximum, au moment où l'insuffisance hépatique est à son plus haut degré, à la période d'état des ictères infectieux et surtout dans les ictères graves, qu'elle disparaît.

Ce fait en apparence paradoxal se conçoit fort bien, si l'on se rappelle ce que nous avons dit de la bilirubine et de son seuil d'excrétion. La bilirubine n'est plus transformée en urobiline parce qu'elle a atteint son seuil et passe en nature dans les urines.

Il y a donc toute une classe d'ictères, sur laquelle nous avons un peu longuement insisté parce que la notion en est récente et due aux travaux de M. Brulé, qui relèvent d'une insuffisance hépatique et qui outre les autres symptômes de l'ictère se révèlent au clinicien dans les formes frustes par de l'urobilinurie avec ou sans cholalurie.

CHAPITRE III

L'Urobilinurie dans les ictères hémolytiques

Contrairement aux faits précédents il ne s'agit ici que d'une maladie du sang et, fait important, le foie est absolument sain dans la plupart des cas.

Nous avons expliqué par quel mécanisme l'hémoglobine détruite se transformait en bilirubine et partiellement au moins en urobiline. L'urobilinurie indiquera dès lors le processus hémolytique et non plus comme précédemment une insuffisance hépatique.

Le fait le plus remarquable et qui devra toujours attirer l'attention, fait bien mis en lumière par MM. Widal, Abrami et Brulé, c'est qu'il s'agit toujours ici d'ictère dissocié. La rétention ne portera que sur les pigments, jamais sur les sels. Nous avons déjà expliqué ce fait.

Il n'y a pas ici surproduction de pigments et de sels biliaires, il y a seulement, hyperproduction de pigments.

Le foie demeuré normal évacuera donc normalement les sels biliaires mais ne pourra parvenir à retirer du sang la quantité considérable de pigments

en circulation. Ceux-ci seront en partie transformés en urobiline, ou passeront en nature dans les urines si leur hauteur de concentration égale la hauteur de leur seuil d'excrétion. Urobilinurie sans cholalurie telle sera la traduction urinaire de ces ictères.

Quel est donc en matière de conclusion de cette étude la valeur clinique qu'il faut accorder à l'urobilinurie. Sa recherche systématique faite par les procédés pratiques que nous avons indiqués, et concurremment avec la recherche des sels biliaires, permet de déceler une rétention anormale de pigments biliaires dans l'organisme. Or, cette rétention peut relever de trois causes.

Dans un premier cas l'urobilinurie traduira un ictère par obstruction des voies biliaires. Dans ce cas il y aura toujours concurremment de la cholalurie.

Dans un deuxième cas, l'urobilinurie traduira l'insuffisance de la cellule hépatique. Elle ne sera pas le pigment du foie malade, mais elle révélera l'impuissance relative ou absolue de ce foie à excréter les pigments biliaires. L'imperméabilité hépatique pourra exister aussi pour les sels biliaires, mais pas nécessairement comme dans le cas précédent.

Dans un troisième cas enfin, l'urobilinurie traduira un processus hémolytique anormal. Ici le foie sera généralement sain. Aussi ne faut-il pas s'attendre à trouver une rétention des sels biliaires. Ceux-ci continueront à passer normalement dans l'intestin.

CONCLUSIONS

1° L'urobiline est un pigment provenant par réduction et hydratation successives de l'hémoglobine avec comme stade intermédiaire la bilirubine. Au dernier stade de réduction elle se transforme en un pigment incolore l'urobilinogène ;

2° Sa recherche dans l'urine se fait par la fluorescence caractéristique qu'elle donne avec les sels de zinc.

L'urobilinogène se caractérise grâce au réactif d'Ehrlich à la benzaldéhyde avec lequel il donne une coloration rouge pourpre, ce procédé, qui comporte quelques causes d'erreur, a l'avantage d'être facile à appliquer au lit du malade.

3° L'origine de l'urobiline doit être recherchée dans l'origine même de la bilirubine dont elle n'est qu'un dérivé. Or, ce dernier pigment n'est pas sécrété par le foie comme on l'a cru jusqu'ici. Il se forme plus haut, dans le sang même, comme le prouvent l'étude des ictères par insuffisance hépatique et des ictères hémolytiques. Le foie ne devient dès lors qu'un organe d'excrétion, véritable filtre biologique, analogue en cela au rein et pouvant comme

lui devenir imperméable. L'étude des ictères dissociés montre que cette imperméabilité peut être exclusive pour les sels ou les pigments biliaires comme celle du rein l'est pour l'urée ou les chlorures ;

4° La transformation de la bilirubine en urobiline s'explique par le fait suivant : La bilirubine est une substance à seuil d'excrétion, l'urobiline, une substance moins toxique plus diffusible et par conséquent probablement à seuil d'excrétion plus bas. Si la bilirubine est retenue dans le sang, sans que cependant son taux de concentration atteigne le niveau de son seuil, l'organisme se défendra contre l'imprégnation pigmentaire en transformant l'excès de bilirubine en urobiline, substance moins toxique et plus diffusible. Si la concentration de la bilirubine dans le sang atteint son seuil d'excrétion, elle passera dans les urines. Ainsi s'expliquent les phases d'urobilinurie puis de bilirubinurie des ictères ;

5° Les tissus sont les agents actifs de la mutation de la bilirubine en urobiline ;

6° L'urobilinurie traduit donc la rétention dans l'organisme des pigments biliaires vrais, c'est-à-dire de la bilirubine. Les sels biliaires étant souvent retenus parallèlement à la bilirubine, il importera en pratique de rechercher toujours simultanément dans les urines l'urobilinurie et la cholalurie. Ces deux recherches permettront parfois de préciser la cause de la rétention biliaire. Schématiquement on peut dire que :

Dans les ictères par obstruction des voies biliaires il y a toujours rétention parallèle des sels et des pigments d'où urobilinurie et cholalurie.

Dans les ictères par insuffisance hépatique, la rétention des divers éléments de la bile peut être totale ou dissociée. L'urobilinurie et la cholalurie ne coïncideront pas nécessairement.

Dans les ictères hémolytiques, la rétention porte exclusivement sur les pigments. Il y aura urobilinurie jamais cholalurie.

5° La rétention des pigments biliaires pouvant ressortir aux trois causes précitées, l'urobilinurie pourra donc avoir une signification différente. Dans la majorité des cas la rétention pigmentaire est due aux lésions du foie et l'urobilinurie restera donc un signe d'insuffisance hépatique.

Le Président de la thèse,
WIDAL

Le Doyen ;
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

DES AUTEURS CITÉS DANS LA THÈSE (1)

- Abelous et Gérard.* — C. R. Académie des Sciences, CXXXIX, p. 56, 191 et 1023. Académie des Sciences, CXXX, p. 420.
- Abrami.* — Thèse Paris, 1910.
- Abrami et Gauthier.* — Soc. méd. des Hôp. de Paris, 20 décembre 1912.
- Accorimboni.* — Arch. ital. clin. méd., 1891.
- Achard et Morfaux.* — Urobilinurie et perméabilité rénale (Soc. de Biol., 28 janvier 1899).
- Gaz. Hebdomadaire, 2 fév. 1899.
- Ambard.* — Physiologie normale et pathologique des reins. Paris, 1914.
- Bard.* — Soc. de Biologie, 28 nov. 1903.
- Beck.* — Formation de l'urobiline (Wien. Klin. Wochenschr., 29 août 1895).
- Benhanmou.* — Bulletin général de Thérapeutique, n° 12, juin 1919.
- Benhanmou et Voisin.* — Paris Médical, n° 22, 31 mai 1919.
- Brault et Garban.* — Soc. méd. des Hôp. de Paris, 7 février 1913.
- Soc. méd. des Hôp. de Paris, 30 janvier 1914 (Paris Médical, n° 27, 6 juin 1914).
- Brissaud et Bauer.* — Recherches expérimentales sur les
-

1. Pour compléments de détails voir P. Carrie. Thèse de Paris, 1914,

relations entre l'élimination des pigments biliaires, de l'urobiline et de l'urobilinogène chez le lapin (Soc. de Biol., 9 mai 1908, p. 809 ; 23 mai 1908, p. 909.)

Brulé. — Les ictères hémolytiques acquis. Thèse de Paris, 1909.

— Recherches récentes sur les ictères. Un vol. 182 pages. Masson, édit., avril 1919.

— Origine et valeur clinique de l'urobiline (Presse Médicale, n° 71, 26 novembre 1919).

Brulé et Le Gendre. — Deux cas d'ictère hémolytique : l'un congénital, l'autre acquis (Soc. méd. des Hôpitaux, 22 janvier 1909).

Brulé et Gandy. — Ictère hémolytique congénital. Autopsie (Soc. méd. des Hôpitaux, 30 juillet 1909).

Brulé et Garban. — Les procédés actuels d'étude de l'insuffisance hépatique (Revue générale, Gazette des Hôp., 28 février et 7 mars 1914, n°s 25 et 28).

— La rétention des sels biliaires dans les affections du foie sans ictère (Soc. méd. des Hôp., 5 mars 1914).

Brulé, Garban et Le Gal La Salle. — Les rétentions biliaires latentes dans certaines lésions toxiques et infectieuses du foie (Revue de Chirurgie, 10 juin 1914, n° 6).

Brulé, Javillier et Backeroot. — Pathogénie des ictères par ingestion d'acide picrique (Soc. de Biol., 6 mai 1914).

Brulé et Langevin. — Ictères syphilitiques secondaires avec rétention biliaire dissociée. Action du néo-salvarsan sur le foie (Soc. méd. des Hôp., 17 nov. 1916).

Brulé et Moreau. — Sur les causes de la rétention biliaire dans les spirochètoses ictéro-hémorragiques.

Carrie (P.). — L'Urobiline. Thèse de Paris, 1914.

Cassaët et Mongour. — Gaz. hebdomadaire de Méd. et de Chir., 1895, n° 8, p. 90.

Castaigne. — In Debove, Achard, Castaigne. Manuel des maladies du foie, 1910.

— Soc. méd. des Hôp., 1907.

- L'étude clinique des fonctions rénales (Journal Médical Français, novembre 1919).
- Castaigne et Weill (A.)*. — Hémorragie méningée avec bili-génie locale (Soc. de Biol., 19 juin 1909, p. 1014).
- Chabanier*. — Etude des lois numériques de la sécrétion rénale (Archives urologiques de la clinique de Necker, t. II, fasc. I, 1919).
- Chauffard*. — Maladies du foie (in Traité Médecine Charcot, Bouchard et Brissaud, t. III et V).
- Seméiologie du foie (in traité de Pathologie générale de Bouchard, t. V).
- Soc. méd. des Hôp., mai 1903.
- Les dissociations des états cholémiques (Presse méd., 29 janvier 1913, p. 81).
- Chauffard, Laroche et Grigaut*. — Soc. de Biol., 7 janvier 1911.
- Chauffard et Gouraud (X)*. — Soc. méd. des Hôp. de Paris, 10 mai 1901. Journal de Phy. et Path. gén., mai 1901.
- Chauffard et Rendu*. — L'urobiline fécale et sa valeur clinique (Presse méd., 28 août 1907).
- Clarens*. — Etude critique des différentes théories sur l'origine de l'urobiline. Thèse de Toulouse, 1903.
- Chevrier*. — Soc. de Chir., 7 mai et 11 juin 1919.
- Chevrier, Bénard (René) et Sorel*. — Soc. de Biol., 20 et 27 novembre 1909.
- Denigès*. — Chimie analytique, 1898.
- Recherches sur l'urobiline (Soc. de Biol., 20 mars 1897).
- Ehrlich*. — Uber die Dimethylamidobenzaldehydreaktion (Wiener med. Wochenschr., 1901, n° 15).
- Beitrag zur Technik und zur Verwertung der Ehrlichen Aldehydreaktion (id.).
- Fischer und Meyer-Betz*. — Uber Urobilinogen und das Wesen der Egrlischen Aldehydreaktion (Zeltsch. f. physiolog. Chem., 1911, Bd. 75, 11, 3).
- Fischler*. — Das Urobilin und seine klinische Bedeutung (Munch. med. Wochensch., 1908, t. LV, p. 142).

- Fiessinger (N.) et Lyon-Caen.* — Journal de Phys. et de Path. gén., nov. 1910.
- Fiessinger (N.)* — Archives de méd. et d'Anat. pathol., janvier 1910.
- Les ictères toxiques. Maloine édit., 1913.
- Froin.* — Gaz. Hôp., 5 et 12 nov. 1913.
- Ibid., 18 janvier 1906.
- Soc. de Biol., 6 janvier 1906.
- Gaz des Hôp., 12 nov. 1907.
- Hématolyse et hématogenèse. Steinheil, Paris 1910.
- Garrod et Hopkins.* — De l'urobiline, unité de l'urobiline (J. of phys., XX, 1896, p. 112 ; J. of phys., XXII, n° 6, 1898).
- Gaucher et Joltrain.* — Purpura chronique. Urobiligénie locale. Urobilinhémie et urobilinurie (Journ. de méd. int., 10 oct. 1909).
- Gavandan.* — La benzaldehyde reaction de Ehrlich dans les cardiopathies. Thèse de Paris, 1913.
- Giarre.* — Pathogénie de l'urobiline (Acad. méd. fis. Fiorentino, 12 février 1896).
- Genèse de l'urobiline (Acad. méd. fis. Fiorentino, 14 janvier 1897).
- Ibid. (Riforma med., 1^{re} février 1897).
- Pathogénie de l'urobilinurie (Lo operimentale, n° 4, p. 50).
- Gilbert.* — Seméiologie du sang : in traité path. gén. Bouchard, t. IV.
- Seméiologie du sang : in traité de Médecine Charcot, Bouchard et Brissaud.
- Gilbert et Carnot.* — Les fonctions hépatiques, Paris, 1902.
- Gilbert et Herscher.* — L'ictère hématheïque (Presse med. n° 104, 27 déc. 1902).
- Origine rénale de l'urobiline (Soc. Biol. 28 juin 1902).
- L'Urobilinurie (Presse médicale, n° 71, 3 sept. 1902).
- Sur la diminution de coloration du sérum sanguin (Soc. de Biol., 23 nov. 1901).
- Les ictères acholuriques (Presse méd. n° 60, 29 juil. 1903).

- Cholémie physiologique (Presse méd. 31 mars 1906, p. 201).
- Stercobiline physiologique (Soc. de Biol., 16 nov. 1907).
- Stercobiline pathologique (Soc. de Biol., 7 déc. 1907).
- Sur la formation de la stercobiline dans l'intestin (Soc. de Biol., 28 déc. 1907).
- L'urobilinurie n'est pas un signe d'insuffisance hépatique (Presse méd., 14 sept. 1907, n° 74).
- De la stercobiline (Presse méd., 26 août 1908).
- Gilbert et Chabrol.* — Congrès de Médecine, 1910.
- Giovanni Marini.* — Stercobiline (Rivista critica di clinica medica, 1904, n° 52).
- Grigaut.* — Recherche de l'urobiline dans le sang et les humeurs de l'organisme (Soc. de Biol., mai 1909, p. 725).
- Grimbert.* — Journal de Pharmacie et de Chimie, 1^{er} mai et 16 mai 1911).
- Procédés de recherche des éléments de la bile de l'urobiline et de son chromogène dans les produits de l'organisme (Paris Médical, n° 27, 6 juin 1914).
- Guillain et Troisier (J).* — Biligénie hémolytique locale (Semaine médicale, mars 1909, p. 133 et Revue de méd., juin 1909, p. 459).
- Hayem.* — Congrès de Grenoble, 1885.
- Recherches cliniques sur l'urobiline (Soc. méd. des Hôp., 22 juil. 1887).
- Considérations sur la valeur diagnostique et pronostique de l'urobiline (Soc. méd. des Hôp., 13 déc. 1899).
- Soc. méd. des Hôp., 14 et 21 fév. 1896.
- Les maladies du sang, Paris, 1900.
- Helier.* — Compte rendu Ac. des Sciences, 1899.
- Herscher.* — Thèse de Paris, 1902.
- Etude physico-chimique de l'ictère. Origine rénale de l'urobiline urinaire et de la stercobiline. In : « les maladies du foie et leur traitement ». Paris, 1910.
- Hoppe-Seyler.* — Über die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten (Virchows Arch., 1891. Bd. 124).

Jaffé. — Beitrag zur Kenntniss der Gallen und Harnpigment
(Centralbl. f. d. med. Wiss., 1868, p. 233, *ibid.*, 1871,
p. 465).

— Arch. f. path. anat. Bd XLVII. H. IV, 1868.

— Arch. f. d. Gesam. Phy. Bd. I.

— Virchows Arch., 1869, t. XLVII.

— Centralbl. f. der. med. Wissen, 1889.

Kiener et Engel. — Ictère et urobilinurie (Gaz. hebd. des
Sciences méd. de Montpellier, n° 34, 1887).

— Condition pathogéniques de l'ictère et ses rapports avec
l'urobilinurie (Arch. de phys. norm. et path., t. XX,
n° 6, p. 198, 1887).

— Soc. de Biol., 6 oct. 1888.

Labbé et Carrie. — Relations entre la stercobiline fécale et
l'urobiline urinaire au cours des ictères par reten-
tion (Soc. de Biol. 20 mai 1911)r

Lemaire. — L'urobiline. Thèse de Paris, 1905.

— La réaction de l'hurohématine (Presse méd., 8 oct. 1904).

— De la stercobiline (Echo médical du Nord, 10 janvier 1909).

— L'Urobiline dans la fièvre typhoïde (Echo médical du Nord
5 nov. 1911).

Lemierre et Abrami. — L'ictère pneumococcique (Presse
médicale, 2 fév. 1910, n° 10).

Lemierre et Brulé. — La lipémie alimentaire dans quelques
ictères. Dissociation de la sécrétion biliaire au cours
de certaines affections hépatiques (Soc. méd. des
Hôp., 23 déc. 1910).

— Dissociation de la sécrétion biliaire et ictère par lésion de
la cellule hépatique (Le Mouvement médical, n° 3
mars 1915).

Lesné et Ravaut. — Des rapports réciproques de l'hémoglo-
binurie, de la cholurie et de l'urobilinurie consécu-
tives à l'hématologie expérimentales (Soc. de Biol.,
14 déc. 1900).

Leube. — Contribution à l'étude de l'ictère urobilinique
Sitzungsbericht der phys. med. (Gesellschaft. Wurz-
burg, 1888).

- Mac Münn.* — Origine de l'uro-hémato porphyrine et de l'urobiline normale et pathologique dans l'organisme (The Journ. of. phys. vol. X, p. 71, 1890).
- Maly.* — Untersuchungen über die Gallenfarbestoffe (Ann. de Chir. et Pharm, CLXXV, 1874).
- Masius.* — Centrabl. f. med. Wissensch. 1871, n° 25.
- Méhu.* — L'urine. Asselin, Paris 1880. Urobiline (Bull. de l'Acad. de méd., p. 26, 1878).
- Meriel.* — Sur la genèse de l'urobiline (Centrabl. f. med., 2 mai 1903).
- Milian.* — Tribune médicale, 4 juin 1904.
- Mongour.* — Semaine med. 16 sept. 1908.
- Morfaux.* — Recherches sur l'urobilinurie. Thèse Paris, 1899.
- Minkowski et Naunyn.* — Arch. f. exp. Path. und. Pharm. t. XXI, 1886.
- Poncet.* — L'ictère hématique traumatique. Thèse de Paris, 1874.
- Patella.* — De l'ictère (Congrès de med. int. 1891).
- Patella et Accorimboni.* — L'urobiline dans l'ictère (Arch. ital. chir. med. 1891).
- Quincke.* — Contribution à l'étude de l'ictère (Virchows Archiv., t. XCV).
- Eigentümliches Farberstoff. in Harn (Berliner Klin. Wochenschr. 1892, n° 26).
- Quénu et Küss.* — Bull. de la Soc. de Chir. de Paris, séance du 4 nov. 1908.
- Sabrazès et Muratet.* — Soc. de Biol., 4 juillet 1903, p. 203.
- Sieber et Nencki.* — Untersuchungen über den Blutfarbstoff (Arch. f. exper. Path und Pharmak, 1884, t. XVIII, p. 401).
- Über das Hematopaphyrin., id., vol. XVIII, p. 405, t. XX, p. 325, t. XXII, p. 430).
- Triboulet.* — Contrôle des fonctions biliaires et intestinales par la réaction du sublimé acétique sur les selles (Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp., 1909, p. 445).
- Troisier (J.).* — Soc. de Biol. Séance du 3 juillet 1909.

- Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Thèse de Paris, 1910.
- Van Lair et Marius.* — Stercobilin. Centralbl. f. med. Wissenschaft, 1871, n° 24.
- Wertheimer.* — Arch. de phys., 1893, n° 122.
- Widal, Abrami et Brulé.* — Différenciation de divers types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées (Presse méd., 9 oct. 1907).
- Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique (Soc. de Biol., 19 octobre 1907).
- Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales (Soc. Méd. des Hôp., 29 nov, 1907).
- Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique, 11 avril 1908.
- Les ictères hémolytiques (Arch. des maladies du cœur et du sang, avril 1908).
- Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis (Soc. Méd. des Hôp., 9 juillet 1909).
- Les ictères hémolytiques acquis. Rapports entre l'hémolyse et la biligénie extra-hépatique. Rapport au XII^e Congrès français de médecine. Lyon, 1911.
- Ictère hémolytique acquis à rechutes. Origine intestinale des poussées hémolytiques (Soc. Méd. des Hôp., 25 avril 1912).
- Le rôle de la rate dans l'ictère par toluylène diamine (Soc. de Biol., 11 mai 1912).
- Widal et Joltrain.* — Soc. de Biol., 3 juin 1909, p. 927.
- Arch. de Méd. exp. et d'anat. path., sept. 1909, p. 641.
- Whipple et Hooper.* — Journ. of experim. Medicine, vol. XVIII, n° 6, 1913 et id., n° 1, 1916, p. 139.

